



Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet

Doktorske studije

**KONTRASTOM INDUKOVANA NEFROPATIJA KAO
PREDIKTOR AKUTIZACIJE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE,
KOMPLIKACIJA I MORTALITETA POSLE
KARDIOHIRURŠKIH OPERACIJA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Igor Ivanov

Prof. dr Lazar Velicki

Kandidat: dr Ksenija Babović-Stanić

Novi Sad, 2020. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Ksenija Babović-Stanić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Igor Ivanov, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu Prof. dr Lazar Velicki, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Kontrastom indukovana nefropatija kao prediktor akutizacije bubrežne insuficijencije, komplikacija i mortaliteta posle kardiohirurških operacija
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 7/ stranica 145/ tabela 154/ slika 22/ algoritmi 4/ referenci 149)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Kardiologija, Kardiohirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	hronična bubrežna insuficijencija; komorbiditet; kontrastni mediji; koronarna angiografija; akutna bubrežna slabost; faktori rizika; kardiohirurške metode; postoperativne komplikacije; mortalitet

UDK	616.1-089.168:616.61-008.6
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
<p>Izvod:</p> <p>IZ</p> <p>Uvod: Hronična bolest bubrega (HBB) je zdravstveni problem koji se javlja širom sveta i povezana je sa visokim kardiovaskularnim komorbiditetom i smrtnošću. Veliki porast broja bolesnika koji imaju terminalnu bubrežnu slabošću (TBS) nastaje kao posledica eksponencijalnog porasta broja bolesnika čija je slabost bubrega posledica hipertenzije i dijabetesa, kao i porasta broja starih sa TBS. Zbog toga više od 50% bolesnika sa HBB umire zbog kardiovaskularnih bolesti i pre započinjanja lečenja metodama za zamenу funkcije bubrega.</p> <p>Cilj istraživanja: Utvrditi kliničke karakteristike bolesnika sa i bez kontrastom indukovane nefropatije (pre svega varijable bubrežne funkcije definisane pomoću <i>AKIN</i> i <i>RIFLE</i> kriterijuma) podvrgnutih kardiohirurškim operacijama, potom utvrditi postojanje razlike u mortalitetu i postoperativnom morbiditetu između bolesnika sa i bez kontrastom indukovane nefropatije, a koji se podvrgavaju kardiohirurškoj operaciji i takođe utvrditi prediktore mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika sa prethodnom kontrastom indukovanom nefropatijom koji se podvrgavaju kardiohirurškoj operaciji.</p> <p>Metodologija: Studija je koncipirana kao retrospektivna opservaciona studija u ukupnom trajanju od pet godina retrospektivnog perioda i pola godine prospektivnog perioda kojim su obuhvaćene dve grupe bolesnika: I grupa - pacijenti sa kontrastom indukovanom nefropatijom (CIN) i II grupa - pacijenti bez CIN; koji su podvrgnuti kardiohirurškim operacijama (koronarna, valvularna, kombinovana hirurgija i ostale) na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Od ukupnog broja operisanih pacijenata u ovom perioda (oko 5000 bolesnika) u ovu studiju je uključeno 1269 bolesnika. U našoj studiji ukupno je analizirano 1269 bolesnika koji su svrstani u dve grupe. Prvu grupu je činilo 59 (4,6%) pacijenata koji su koronarografisani (dijagnostička, terapijska) i razvili CIN te su upućeni u istoj hospitalizaciji po indikaciji konzilijuma na koronarnu, valvularnu i kombinovanu hirurgiju. Drugu grupu je činilo 1210 (95,4%) bolesnika kod kojih nakon koronarografije nije razvijena kontrastom indukovana nefropatija, a takođe su tokom iste hospitalizacije operisani. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su svi punoletni bolesnici koji su upućeni na kardiohirurške operacije (koronarna, valvularna, kombinovana i ostale). CIN je definisan kao porast vrednosti kreatinina unutar pet dana nakon koronarografije za 25% u odnosu na vrednost kreatina pre koronarografije. Praćene su preoperativne, operativne i postoperativne karakteristike bolesnika sa CIN i bolesnika bez CIN. U disertaciji su korišćene mere deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, kvartili, frekvence i procenti. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve populacije primenjen je test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev test. Povezanost kategorijskih varijabli ispitana je pomoću Hi-kvadrat testa za tabele kontingencije ili pomoću Fišerovog testa. Određivanje uticaja promenljivih na ishod lečenja izvršen je primenom univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije, koja je poslužila i za pravljenje nove varijable (modela) za procenu ishoda lečenja. Prediktivni kvalitet varijabli na ishod ocenjen je pomoću ROC krivih. Za određivanje dužine preživljavanja primenjena je Kaplan-Meier analiza preživljavanja. Uticaj varijabli na preživljavanje izvršen je na osnovu Coxove regresione analize. Za statistički značajnu testa uzeta je vrednost $p < 0,05$. Statistička obrada podataka izvedena je primenom statističkog paketa SPSS 17.</p> <p>Rezultati: Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama u pogledu akutizacije bubrežne insuficijencije ($p = 0,007$). Broj bolesnika sa akutizacijom bubrežne insuficijencije u grupi CIN je bio 3 (5,1%), a u grupi bez CIN je 6 (0,5%). Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu perikardnog izliva ($p = 0,046$). Statističku značajnost treba uslovno prihvatiti jer je broj bolesnika sa perikardnim izlivom u grupi sa CIN bio samo 1 (1,7%). Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu mortaliteta ($p < 0,0005$). Broj umrlih u grupi pacijenata sa CIN je 8 (13,6%), a u grupi pacijenata bez CIN je 23 (1,9%). Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu AKIN kriterijuma ($p < 0,0005$). Broj bolesnika bez AKIN kriterijuma u grupi sa CIN bio je 29 (49,2%), a u grupi pacijenata bez CIN je 1210 (100,0%). U Stadijumu 1 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 26 (44,1%), a u grupi bolesnika bez CIN je 0 (0,0%). U Stadijumu 2 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 1 (1,7%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). U Stadijumu 3 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 3 (5,1%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu RIFLE kriterijuma ($p < 0,0005$). Broj bolesnika bez RIFLE kriterijuma u grupi sa CIN bio je 0 (0,0%), a u grupi pacijenata bez</p>	

CIN bio je 1169 (96,6%). U riziku (Risc) RIFLE kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 51 (86,4%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 41 (3,4%). U oštećenju (Injury) RIFLE kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 5 (8,5%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). U slabost (Failure) RIFLE kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 3 (5,1%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu broja komplikacija ($p < 0,0005$). Broj bolesnika bez komplikacija u grupi sa CIN bio je 39 (66,1%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 1027 (84,9%). Broj bolesnika sa 1 komplikacijom u grupi sa CIN bio je 12 (20,3%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 146 (12,1%). Broj bolesnika sa 2 komplikacije u grupi sa CIN bio je 6 (10,2%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 20 (1,7%). Broj bolesnika sa 3 komplikacije u grupi sa CIN bio je 1 (1,7%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 11 (0,9%). Broj bolesnika sa 4 komplikacije u grupi sa CIN bio je 1 (1,7%), a u grupi pacijenata bez kontrastom indukovane nefropatije bio je 6 (0,5%). Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu MACE komplikacija ($p < 0,0005$). Broj bolesnika sa MACE komplikacijama u grupi sa CIN bio je 20 (33,9%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 183 (15,1%).

Zaključak: Akutna bubrežna slabost je relativno česta komplikacija kardiohirurških operacija. Posebno su ugroženi bolesnici sa visokim preoperativnim rizikom, u našoj studiji pacijenti sa prethodnim CIN-om, kod kojih je akutizacija bubrežne slabosti znatno učestalija. Kardiohirurški bolesnici kod kojih nastane akutna bubrežna slabost imaju, kao i u našoj studiji, više postoperativnih komplikacija, produžen boravak u jedinici intenzivne nege, kao i rizik za nastanak hronične bubrežne bolesti.

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	25.10.2018.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

UNIVERSITY OF NOVISAD
FACULTY OF MEDICINE
KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. thesis
Author: AU	Ksenija Babovic-Stanic, MD
Mentor: MN	Prof. Igor Ivanov, MD, PhD Prof. Lazar Velicki, MD, PhD
Title: TI	Contrast induced nephropathy as a predictor of renal failure acutization, complications and mortality after cardiac surgery
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	chapters 7/ pages 145/ tables 154/ fugures 22/ algorithms 4/ references 149)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Cardiology, Cardiac Surgery
Subject, Key words SKW	Renal Insufficiency; Chronic; Comorbidity; Contrast Media; Coronary Angiography; Acute Kidney Injury; Risk Factors; Cardiac Surgical Procedures; Postoperative Complications; Mortality

UC	616.1-089.168:616.61-008.6
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
<p>Abstract:</p> <p>AB</p> <p>Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a healthcare problem that occurs worldwide and is associated with high cardiovascular comorbidity and mortality. A large increase in the number of patients with terminal renal failure (TRF) occurs as a result of an exponential increase in the number of patients whose renal failure is due to hypertension and diabetes, as well as an increase in the number of elderly with TRF. As a result, more than 50% of patients with CKD die from cardiovascular disease even before starting treatment with kidney replacement therapy.</p> <p>Aim of the study: To determine the clinical characteristics of patients with and without contrast-induced nephropathy (CIN) (renal function parameters defined by AKIN and RIFLE criteria) undergoing cardiac surgery, to determine the difference in mortality and postoperative morbidity between patients with and without CIN who are submitted to cardiac surgery and also to determine predictors of mortality and morbidity in patients with CIN undergoing cardiac surgery.</p> <p>Methodology: The study was conceived as a retrospective observational study with a total duration of five years of retrospective period and half a year of prospective period which included two groups of patients: Group I - patients with contrast-induced nephropathy (CIN) and Group II - patients without CIN; who underwent cardiac surgery (coronary, valvular, combined surgery and other) at the Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica. Out of the total number of operated patients in this period (about 5000 patients), 1269 patients were included in this study. In our study, a total of 1269 patients were analyzed, which were classified into two groups. The first group consisted of 59 (4.6%) patients who underwent coronary angiography (diagnostic, therapeutic) and developed CIN and were submitted to surgery in the same hospitalization as indicated by heart team. The second group consisted of 1210 (95.4%) patients who did not develop CIN after coronary angiography but were also operated on during the same hospitalization. Criteria for inclusion of patients in the study are: all adult patients who are referred for cardiac surgery (coronary, valvular, combined and other). CIN was defined as a at least 25% increase in creatinine value within five days after coronary angiography compared to creatine value before coronary angiography. Preoperative, operative and postoperative characteristics of patients with CIN and patients without CIN were analyzed. Statistical analyses included measures of descriptive statistics: arithmetic mean, standard deviation, median, quartiles, frequencies and percentages. To compare the mean values of the variables of the two populations, t-test for independent samples and the Mann-Whitney test were applied. The correlation of categorical variables was examined using the Chi-square test for contingency tables or using the Fisher test. The influence of variables on the treatment outcome was determined by applying univariate and multivariate binary logistic regression, which also served to create a new variable (model) for assessing the treatment outcome. The predictive quality of outcome variables was assessed using ROC curves. Kaplan-Meier survival analysis was used to determine survival length. The influence of variables on survival was performed based on Cox regression analysis. For a statistically significant test, the value of $p < 0.05$ was taken. Statistical data processing was performed using the statistical package SPSS 17.</p> <p>Results: Statistical significance was observed in the examined groups regarding the acutization of renal failure ($p = 0.007$). The number of patients with acute renal failure in the CIN group was 3 (5.1%), and in the group without CIN it was 6 (0.5%). Statistical significance was observed between the examined groups based on pericardial effusion ($p = 0.046$). Statistical significance should be conditionally accepted because the number of patients with pericardial effusion in the group with CIN was only 1 (1.7%). Statistical significance was demonstrated in the examined groups based on mortality ($p < 0.0005$). The number of deaths in the group of patients with CIN was 8 (13.6%), and in the group of patients without CIN it was 23 (1.9%). Statistical significance was demonstrated in the examined groups based on the AKIN criteria ($p < 0.0005$). The number of patients without AKIN criteria in the group with CIN was 29 (49.2%), and in the group of patients without CIN it was 1210 (100.0%). In Stage 1 of the AKIN criterion, the number of patients in the group with CIN was 26 (44.1%), and in the group of patients without CIN it was 0 (0.0%). In Stage 2 of the AKIN criterion, the number of patients in the group with CIN was 1 (1.7%), and in the group of patients without CIN it was 0 (0.0%). In Stage 3 of the AKIN criterion, the number of patients in the group with CIN was 3 (5.1%), and in the group of patients without CIN it was 0 (0.0%). Statistical significance was demonstrated between the examined groups based on the RIFLE criteria ($p < 0.0005$).</p>	

The number of patients without RIFLE criteria in the group with CIN was 0 (0.0%), and in the group of patients without CIN it was 1169 (96.6%). In the *Risk* of the RIFLE criterion, the number of patients in the group with CIN was 51 (86.4%), and in the group of patients without CIN it was 41 (3.4%). In the *Injury* of the RIFLE criterion, the number of patients in the group with CIN was 5 (8.5%), and in the group of patients without CIN it was 0 (0.0%). In the *Failure* of the RIFLE criterion, the number of patients in the group with CIN was 3 (5.1%), and in the group of patients without CIN it was 0 (0.0%). Statistical significance was demonstrated in the examined groups based on the number of complications ($p < 0.0005$). The number of patients without complications in the group with CIN was 39 (66.1%), and in the group of patients without CIN it was 1027 (84.9%). The number of patients with 1 complication in the group with CIN was 12 (20.3%), and in the group of patients without CIN it was 146 (12.1%). The number of patients with 2 complications in the group with CIN was 6 (10.2%), and in the group of patients without CIN it was 20 (1.7%). The number of patients with 3 complications in the group with CIN was 1 (1.7%), and in the group of patients without CIN it was 11 (0.9%). The number of patients with 4 complications in the group with CIN was 1 (1.7%), and in the group of patients without contrast-induced nephropathy it was 6 (0.5%). Statistical significance was demonstrated between the examined groups based on MACE complications ($p < 0.0005$). The number of patients with MACE complications in the group with CIN was 20 (33.9%), and in the group of patients without CIN it was 183 (15.1%).

Conclusion: Acute renal failure is a relatively common complication of cardiac surgery. Vulnerable patients are particularly at risk, in our study patients with previous CIN, in whom the acutazation of renal failure is significantly more frequent. Cardiac surgery patients who develop acute renal failure have, as demonstrated in our study, more postoperative complications, prolonged stay in the intensive care unit, as well as the risk of developing chronic kidney disease.

Accepted on Senate on: AS	25 th October 2018.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Zahvalnica

Najveću zahvalnost dugujem mentoru, prof. dr Lazaru Velickom, na ukazanom poverenju, nesebičnoj pomoći, pruženim savetima i sugestijama na izradi doktorske disertacije.

Zahvaljujem se na ukazanom poverenju prof. dr Igoru Ivanovu.

Zahvaljujem se Odeljenju za naučno-istraživački rad na pomoći u izradi disertacije.

Želim da se zahvalim svojoj porodici na razumevanju, strpljenju, podršci i pomoći pri izradi doktorske disertacije.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Medikamentna terapija ishemijske bolesti srca kod pacijenata sa HBI	2
1.2. Izbor revaskularizacije strategije u zavisnosti od stadijuma HBI	4
1.3. Kontrastom indukovana nefropatija	4
1.4. Konkomitantna terapija lekovima prilikom izlaganja kontrastnom sredstvu	6
1.5. Bubrežni i kontrastna sredstva	7
1.6. Hronična bubrežna bolest - definicija i klasifikacija	9
1.6.1. Klinička slika bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti	12
1.6.2. Faktori rizika za nastanak hronične bolesti bubrega	12
1.6.3. Početno testiranje bolesnika sa rizikom za hroničnu bubrežnu bolest	13
1.7. Određivanje albuminurije	14
1.7.1. Određivanje proteinurije	15
1.8. Pregled sedimenta urina	16
1.9. Merenje ekskretorne funkcije bubrega	17
1.10. Metode vizualizacije bubrega	19
1.11. Mere prevencije hroničnih bubrežnih bolesti	20
1.12. Opšta pravila za ispitivanje i lečenje hronične bolesti bubrega	22
1.13. Postupak sa bolesnicima kod kojih je otkrivena albuminurija i/ili proteinurija sa normalnim nalazom u sedimentu mokraće i normalnom GFR	23
1.14. Postupak sa bolesnicima kod kojih je otkrivena mikrohematurija sa proteinurijom ili bez nje	25
1.15. Postupak sa bolesnicima kod kojih je otkrivena GFR između 60 i 89 ml/min/1,73m ²	25
1.16. Postupak sa bolesnicima čija je GFR između 30 i 59 ml/min/1,73m ²	26
1.17. Kontrola i lečenje bolesnika sa GFR manjom od 30 ml/min/1,73m ²	29

1.18. Preporuka za kontrolu bolesnika koji se leče lekovima koji smanjuju sintezu ili dejstvo angiotenzina.....	30
1.19. Preporuka za doziranje potencijalno nefrotoksičnih lekova i radiografskih kontrasta koji sadrže jod.....	32
1.20. Indikacije za hitno upućivanje bolesnika nefrologu.....	34
1.21. Akutna povreda bubrega i kardiohirurgija.....	36
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	48
3. MATERIJAL I METODE.....	49
3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	49
3.2. Statističke metode.....	52
4. REZULTATI.....	53
4.1. Preoperativne karakteristike.....	53
4.2. Postoperativne komplikacije.....	55
4.3. AKIN kriterijumi.....	56
4.4. RIFLE kriterijumi.....	57
4.5. Broj komplikacija po grupama.....	57
4.6. Prosečne vrednosti svi obrađenih pokazatelja u Studiji.....	58
4.7. Poređenje srednjih vrednosti numeričkih varijabli između grupa.....	59
4.8. Povezanost varijabli i grupa.....	63
4.9. Poređenje varijabli i grupa nakon operacija.....	69
4.10. Mortalitet.....	76
4.11. Model smrti.....	86
4.12. MACE.....	87
4.13. Model MACE.....	94
4.14. Akutizacija bubrežne bolesti.....	96
4.15. Model akutizacije bubrežne bolesti 1.....	101
4.16. Model akutizacija bubrežne bolesti 2.....	105
4.17. Analiza preživljavanja.....	108
4.18. Akutizacija bubrežne bolesti.....	109
4.19. MACE.....	111
5. DISKUSIJA.....	113
6. ZAKLJUČAK.....	131
7. LITERATURA.....	132

LISTA SKRAĆENICA:

ACEI - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

AKI - *Acute kidney injury*

AKIN - *Acute kidney injury network*

ARB - blokatori receptora angiotenzina (sartani)

BMS - metalni stent (*bare metal stent*)

CABG - aortokoronarni bajpas (*coronary artery bypass surgery*)

CIN - kontrastom indukovana nefropatija

CT - kompjuterizovana tomografija

DES - metalni stent koji ima lek (*drug eluting stent*)

ECMO - mehanička cirkulatorna potpora

EF - ejekciona frakcija

HBB - hronična bolest bubrega

HBI - hronična bubrežna insuficijencija

GFR - izračinavanje brzine glomerularne filtracije

IABP - intraaortna balon pumpa

IBS - ishemijska bolest srca

JIN - jedinica intenzivne nege

KV - kardiovaskularni

MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (*major adverse cardiovascular event*)

MRI - magnetna rezonancija

NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lekovi

KP - krvni pritisak

KS - kontrastna sredstva

LDL - lipoprotein male gustine

PCI - perkutana koronarna intervencija

RIFLE - *risk, injury, failure, loss end stage kidney disease*

sCr - serumski kreatinin

SKP - sistolni krvni pritisak

TBS - terminalna bubrežna slabost

UZV - ultrazvuk

1. UVOD

Hronična bolest bubrega (HBB) je zdravstveni problem koji se javlja širom sveta i povezana je sa visokim kardiovaskularnim komorbiditetom i smrtnošću. Veliki porast broja bolesnika koji imaju terminalnu bubrežnu slabošću (TBS) nastaje kao posledica eksponencijalnog porasta broja bolesnika čija je slabost bubrega posledica hipertenzije i dijabetesa, kao i porasta broja starih sa TBS [1,2]. Velike skining studije su otkrile da kod oko 11% odraslih osoba postoji neki pokazatelj bolesti bubrega, a od ovog broja osoba samo je 20% znalo da ima bolest bubrega [3,4]. Naime, većina bolesti bubrega protiče asimptomatski i ostaje neotkrivena do odmaklih stadijuma bolesti. Pored ovog, HBB su značajne i zbog toga što uslovljavaju razvoj progresivne i teške ateroskleroze, ishemijske vaskularne bolesti i mogu dovesti i usloviti nastanak kardiovaskularne smrti [5,8]. Zbog toga više od 50% bolesnika sa HBB umire zbog kardiovaskularnih bolesti i pre započinjanja lečenja metodama za zamenu funkcije bubrega [9,10]. Američko udruženje za srce (*American Heart Association*) svrstalo je bolesnike sa HBB u grupu bolesnika sa najvećim rizikom za kardiovaskularne bolesti.

Neprekidni porast broja bolesnika sa HBB, njihov asimptomatski tok i kasno otkrivanje kao i visok rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrti usmerili su pažnju nefrologa ka prevenciji i ranom otkrivanju ovih bolesti. Širom sveta se sprovode studije ranog otkrivanja bolesti bubrega, a tokom poslednje decenije publikovano je nekoliko vodiča o prevenciji i lečenju HBB [5,11,12].

Udruženost između hronične bubrežne insuficijencije i kardiovaskularnog mortaliteta je poznata i dokazana. Kardiovaskularni uzroci smrtnosti su češći kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) kao što je i prognoza pacijenata sa dijagnostikovanim udruženim oboljenjem kardiovaskularnog sistema i HBI, u smislu prirodnog toka bolesti kao i bilo koje intervencije, znatno lošija u odnosu na bolesnike bez ovog pridruženog morbiditeta. Iz ovog razloga, miokardna revaskularizacija predstavlja jedan od bitnih aspekata lečenja pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom. Međutim, i sama revaskularizaciona procedura, bilo da je to perkutanim pristupom sa upotrebom potencijalnog nefrotoksičnog kontrastnog sredstva, ili da se izvodi hirurškim pristupom i povezanim periproceduralnim hemodinamskim nestabilnostima, može doprineti pogoršanju postojeće ili uzrokovati novonastalo ireverzibilno oštećenje

bubrega. Stoga je neophodno identifikovati pacijente koji zahtevaju revaskularizaciju, a koji imaju bilo kakvo oštećenje bubrežne funkcije [1].

Za definisanje HBI neophodno je odrediti glomerularnu filtraciju, jer sama serumska vrednost kreatinina može se koristiti samo za grubu procenu bubrežnog stanja s obzirom na to da je sama vrednost zavisna od niza faktora kao što su telesna masa, godine, pol, udeo mišićne mase, unos hranjivih materija, itd. Najčešće korišćena formula za izračinavanje brzine glomerularne filtracije (GFR) je *Cockcroft-Gault* metod (<http://www.clinicalcalculator.com/english/nephrology/cockcroft/cc.htm>), a normalne vrednosti su za mladog muškarca su približno 100-130 ml/min/1,73 m², a za mladu ženu 90-120 ml/min/1,73 m². HBI se klasifikuje u 5 grupa u zavisnosti od težine bolesti i redukcije GFR, a kao značajno sniženje, sa prognostičke tačke gledišta, uzima se umereno sniženje sa GFR manjom od 60 ml/min/1,73 m². Pored praćenja serumskog kreatinina, može se koristiti i novi senzitivniji marker bubrežne funkcije Cistatin C za koji je utvrđeno da ima raniji porast u slučaju oštećenja kao i da je nešto specifičniji kod pacijenata sa više od 75 godina starosti [2].

1.1. Medikamentna terapija ishemijske bolesti srca kod pacijenata sa HBI

Pravilna regulacija krvnog pritiska (KP) redukuje ne samo smrtnost od samog ishemijskog kardiovaskularnog oboljenja već utiče i na napredovanje bubrežne bolesti. Postoji veliki broj kliničkih vodiča koji su definisali optimalni terapijski opseg vrednosti KP koji treba postići prilikom propisivanja antihipertenzivnih lekova. Tri randomizovane studije (MDRD, REIN-2, AASK) ispitivale su efekat intenzivne regulacije KP kod bolesnika sa uobičajenom regulacijom KP kod pacijenata sa HBI, sa šećernom bolešću ili bez nje [1-3]. Na osnovu rezultata ovih studija došlo se do optimalnog opsega vrednosti za sistolni krvni pritisak kao i za donje granice za dijastolni krvni pritisak iznad i ispod kojih dolazi do povećanja rizika za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao i do napretka hronične bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i hipertenzivnom bolešću, cilj je zadržati sistolni krvni pritisak (SKP) ispod 140 mmHg (120-130 mmHg), kao i dijastolni ispod 80 mmHg.

Randomizovane studije i meta-analize koje su analizirale kardiovaskularne ishode kod pacijenata sa HBI/proteinurijom koji su tretirani lekovima koji blokiraju renin-angiotenzin sistem, pokazale su redukciju i u kardiovaskularnom (KV) mortalitetu i u

progresiji HBI, kao i u redukciji proteinurije kako kod dijabetične tako i kod nedijabetične nefropatije, sa napomenom da je efekat bio mnogo veći kod pacijenata sa proteinurijom [4,5]. Prema postojećim dokazima preporučuje se terapija sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima/blokatori receptora angiotenzina (ACEI/ARB) kod pacijenata bez dijabetesa i hipertenzije ukoliko je urinarna ekskrecija proteina $\geq 1,0$ g/dan, a ukoliko je prisutna i hipertenzija onda je granica manja (0,5 g/dan). Važno je istaći da nema razlike u izboru ACEI kao i ARB, niti ARB imaju prednost u odnosu na ACEI ili da je opravdana kombinacija ACEI/ARB. S obzirom na ekonomske aspekte, preporučuje se prvo uvođenje ACEI, a tek onda kao zamena netolerantim pacijentima, prepisivanje terapije ARB. Povišeni nivoi lipida su u epidemiološkim studijama istaknuti kao jedan od faktora koji predisponira nastanak HBI, a na eksperimentalnim modelima je dokazano štetno dejstvo visokih nivoa triglicerida i lipoproteina male gustine (LDL) na mezangijalne ćelije dovodeći do njihove proliferacije kao i generalizovanog aterosklerotskog oštećenja koje ne zaobilazi ni renalne sudove [6-8]. S obzirom na to da HBI nije prepoznata kao poseban kardiovaskularni faktor rizika, preporuke za primarnu primenu statinske terapije kod pacijenata sa HBI se ne razlikuju u odnosu na opštu populaciju, dok je u sekundarnoj prevenciji kod pacijenata sa HBI i prethodnim KV događajem, njihova primena obavezna bez obzira na nivo lipida u krvi. Sama primena statina nema negativnih efekata na glomerulanu filtraciju i bubrežnu funkciju. Dislipidemija kod HBI ima svoje specifičnosti koje zavise pre svega od tipa bubrežnog oboljenja i stadijuma bolesti (dijabetična nefropatija, dijaliza, terminalna HBI), te su najčešće isprva povišene vrednosti triglicerida, dok LDL holesterol iako ne postiže visoke vrednosti, menja odnos svojih frakcija i postoje mnogo aterogeniji, dovodeći do ubrzane ateroskleroze.

Kod bolesnika sa HBI i ishemijskom bolesti srca (IBS) potrebno je voditi računa o farmakokinetici i upotrebljavati lekove koji nemaju eliminaciju preko bubrega, odnosno prilagoditi dozu lekova koji imaju eliminaciju preko bubrega (npr. atenolol, sotalol, ACE inhibitori). Potrebno je na osnovu klirensa kreatinina podesiti dozu, ili ih zameniti lekovima koji se predominantno izlučuju preko jetre (propranolol, metoprolol, nebivolol, karvedilol, fosinopril, itd.). Rosuvastatin je kontraindikovano ako je klirens kreatinina <30 ml/min. Simvastatin i atorvastatin su klinički ispitani u HBI, doza oba leka je maksimalno 10 mg/dan ako je klirens kreatinina <30 ml/min [9,10].

1.2. Izbor revaskularizacione strategije u zavisnosti od stadijuma HBI

Kod bolesnika sa blagim ($60 \leq \text{GFR} \leq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) do umerenim sniženjem GFR ($30 \leq \text{GFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) postoji dosta konzistentnih dokaza da je hirurška revaskularizacija bolji terapijski izbor u odnosu na perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) (Tabela 1.2.-1) pogotovo kod bolesnika kod kojih je dijabetes melitus uzročnik HBI, sa predlogom za “off-pump” tipom hirurške intervencije. Kod bolesnika sa izraženom ($15 \leq \text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i terminalnom fazom bolesti ($\text{GFR} \leq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) nema tako jasnih dokaza u korist hirurškog pristupa. Hirurgija kod ovih bolesnika donosi bolje dugoročne rezultate, ali i više intrahospitalnih događaja i komplikacija, dok suprotno važi za PCI u odnosu na koronarnu hirurgiju (CABG). Sam izbor stentova za PCI, metalni stent koji ima lek (DES) vs. metalni stent (BMS), ne daje apsolutnu prednost DES-u, pošto u prilog DES-a govori samo reda pojava rekurentne ishemije, dok na drugoj strani imamo dokazano veći rizik od rane i kasne tromboze sa odnosom rizika između 3,1 i 6,5.

Tabela 1.2.-1. Specifične preporuke za bolesnike sa blagom do umerenom HBI [11]

	Klasa preporuke	Nivo dokaza	Reference
hirurška revaskularizacija ima prednost u odnosu na PCI ukoliko težina koronarne bolesti opravda indikaciju, rizik od intervencije je primeren, kao i očekivana dužina života	IIa	B	10,13
“off-pump” hirurška revaskularizacija ima prednost u odnosu na “on-pump”	IIb	B	14
za PCI, DES imaju prednost u odnosu na BMS	IIb	C	/

PCI - Percutaneous coronary intervention; DES - Drug eluting stent; BMS - Bare metal stent

1.3. Kontrastom indukovana nefropatija

Akutna povreda bubrega (AKI) je često komplikacija srčane hirurgije i obično se javlja kod pacijenata sa prethodno nastalom hroničnom bubrežnom bolešću. Udaljena ishemijska optimizacija (*remote ischemic preconditioning*) može ublažiti povredu bubrežne ishemije - reperfuzije, povezanu sa kardijalnom hirurgijom i može biti preventivna strategija za AKI. Udaljena ishemijska optimizacija nije imala uticaj na učestalost AKI posle bajpasa kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću.

Kontrastom indukovana nefropatija (CIN) predstavlja treći najčešći uzrok jatrogeno izazvanih akutnih bubrežnih insuficijencija u bolničkim uslovima, posle koronarografije, hirurgije i hipotenzije. **Definiše se kao postproceduralno povećanje serumskog kreatinina (sCr) od 25% ili apsolutno gledano više od 0,5 mmol/l, u odnosu na preproceduralnu vrednost, u prvih 5 dana od procedure.** Iako je oštećenje najčešće reverzibilno i GFR se vraća na prvobitnu vrednost u toku 2 nedelje, može doći i do trajnog oštećenja. S obzirom na to da nema apsolutno efikasnog postupka kojim se ova komplikacija može izbeći, preporučuje se pre svega prepoznavanje bolesnika sa povišenim rizikom od ove komplikacije (preegzistirajuća blaga bubrežna insuficijencija, dijabetes melitus, starost, niska ejekciona frakcija (EF), dehidracija, upotreba nefrotoksičnih lekova, hipotenzija, srčana insuficijencija itd.), a zatim i primena preventivnih mera koje treba prilagoditi riziku i stanju bolesnika (*Tabela 1.3.-1*). Najvažnija i najefikasnija mera je svakako ograničavanje količine kontrasta tako da odnos količine i GFR ne bude veći od 3,7 ili da maksimalna doza ne bude veća od 4,0 ml/kg [12].

Tabela 1.3.-1. Preporuke za prevenciju CIN [13]

Intervencija	Doza	Klasa preporuke	Nivo dokaza	Ref.
Svi bolesnici sa HBI				
optimalna medikamentna terapija (beta blokatori, ARB ili ACE inhibitori, statini)	prema kliničkim indikacijama	I	A	9
hidracija (fiziološki rastvor)	1 ml/kg/h (12h pre i 24h posle) 0,5 ml/kg/h ukoliko EF<35% ili NYHA>2	I	A	5-18
N-acetilcistein	600 - 1200 mg/d 24h pre i 24h posle	IIb	A	16,17
N-bikarbonatna 0,84% infuz.	1h pre procedure bolus = TT x 0,462 mEq + 6h posle infuz. TT x 0,154 mEq	IIb	A	15, 16,17
Bolesnici sa blagom, umerenom ili izraženom HBI				
upotreba nisko ili izo-osmolarnih kontrasta (Iopramide, Iohexole, Iodixalon)	< 350 ml total ili < 4 ml/kg	I	A	19, 20-22
Bolesnici sa izraženom HBI				
razmotriti profilaktičnu hemofiltraciju 6h pre procedure	zamena tečnosti brzinom 1000 ml/h bez izmene težine bolesnika i infuzije fiziol. rastvora nakon 24h	IIa	B	23,24
efektivna hemodijaliza se ne preporučuje kao preventivna mera		III	B	25

CIN - kontrastom indukovana nefropatija; HBI - hronična bubrežna insuficijencija; ARB - blokatori angiotenzionih receptora; ACE - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; EF - ejekciona frakcija srca; NYHA - New York Heart Association; TT - telesna težina

1.4. Konkomitantna terapija lekovima prilikom izlaganja kontrastnom sredstvu

Uticaj konkomitantne terapije na bubrežnu funkciju je poznat, međutim jasnih dokaza o štetnosti ili koristi primene lekova tokom izlaganja kontrastnom sredstvu nema, i većina podataka i stavova dolazi iz manjih nerandomizovanih studija, kliničkih prezentacija slučajeva ili iz ekspertskog kliničkog iskustva. Ipak, s obzirom na njihovu potencijalnu štetnost/korist kao i učestalost primene, potrebno je skrenuti pažnju na njihove efekte. Lekovi koji se koriste u kardiologiji prikazani su u *Tabeli 1.4.-1.*

Tabela 1.4.-1. Lekovi koji se koriste u kardiologiji i bubrežna funkcija [14]

Grupa	Efekat	Klasa dokaza	Lekovi	Preporuka
Lekovi koji mogu uticati na renalnu hemodinamiku pre i tokom izlaganja kontrastu				
nesteroidni, antiinflamatorni lekovi (NSAID) inhibitori ciklooksigen. 2 (COX-2)	renalna vazokonstrikcija (smanjenje prostaglandina, povećanje ef. adenozina)	B,C	aspirin, indometacin, brufen	isključenje pre izlaganja kontrastu, zamena za druge analgetike
antihipertenzivni lekovi	uzrokovanje hipotenzije i smanjenje renalne perfuzije (povećanje toksičnosti i kontrastnog medija)	B	ARB, ACE inhibitori (kaptopril)	monitoring pritiska, održavanje sistemske arterijske tenzije
dopamin	moгуće povećanje renalne perfuzije - "renalna doza", pozitivan inotropni efekat	A		nema dokaza o efektu, ali pozitivni inotropni efekat moze popraviti renalnu perfuziju
diuretici	hipertenzija, hiperkalemija za K-štedeće diuretike	B	spirono-lakton, tiazidni diuretici, furosemid	primena uporedo sa hidratacijom (sprečavanje preopt. tečnostima)
Lekovi koji mogu uzrokovati direktnu tubularnu toksičnost				
manitol	osmotska diureza, direktna toksičnost na tubule	B		najčešća primena kod neuroloških pacijenata, uzdržati se od primene periproceduralno
aminoglikozidni antibiotici	direktna modularna i intersticijalna oštećenja	A		jednokratna primena leka, uzdržavanje od primene 6-8h kod osoba sa normlanom i 24 h kod osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom
Lekovi koji mogu delovati postproceduralno nakon izlaganja kontrastu				
metformin	moгуća laktična acidoza kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom i DM tip II	B	gluformin	isključenje na dan primene narednih 24-48h nakon procedure kod pacijenata sa DM tip II (i/ili smanjenom bubrežnom funkcijom)
statini	moгуć protektivni efekat	B		uobičajena primena periproceduralno

NSAID - nesteroidni, antiinflamatorni lekovi; COX-2 - inhibitori ciklooksigen. 2; ARB - blokatori angiotenzinskih receptora; ACE - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; DM - dijabetes mellitus

1.5. Bubrež i kontrastna sredstva

Kontrastna sredstva (KS) primenjuju se u medicinskoj radiologiji od samih početaka ove grane medicine. Broj pretraga u kojima se koriste KS je u porastu, a primeni se preko 60 miliona doza godišnje [14]. KS su vodeći uzročnik bubrežnog popuštanja u bolnicama. Nema drugog sredstva koje se daje u tako visokim dozama: **prosečna doza od 100 ml kontrasta koncentracije 300 mg/ml sadrži 30 g joda!**

U klasičnoj radiologiji razlikujemo pozitivna (barijumski i jodni preparati) i negativna (kiseonik, ugljen dioksid, helijum, ksenon) KS. Pozitivna KS mogu biti nerastvorljiva i rastvorljiva. Nerastvorljiva se primjenjuju za prikaz šupljih organa, uglavnom organi za varenje - barijum sulfat (BaSO_4). Rastvorljiva su jedinjenja koji sadrže jod, uglavnom derivati trijodbenzena.

Danas su u upotrebi uglavnom preparati koji su manje osmolalnosti i vrlo retkih nuspojava i alergijskih reakcija. Nuspojave se dele na blage (mučnina, povraćanje, svrab kože, osip, bol u rukama), srednje (urtikarija, edem lica, hipotenzija, bronhospazam) i teške (šok, edem larinksa, konvulzije, respiratorni i kardijalni arrest).

Kontrastom izazvana nefropatija je reverzibilna, neoligurična forma akutnog popuštanja bubrežne funkcije, koja se definiše porastom kreatinina u serumu za 44 mmol/l ili 25% osnovne vrednosti kreatinina. Porast kreatinina nastupa u prvih 48-72 h od primene KS, a oporavak unutar 3-5 dana. Prema brojnim radovima učestalost nastanka je 0-50% [15,16]. Perzistentno popuštanje možemo očekivati kod dijabetičara i kod pacijenata kod kojih je rađena koronarografija. Mehanizam nastanka nije poznat, a osnovne teorije su:

- 1) medularna hipoksemija i
- 2) direktni citotoksični uticaj kontrasta.

Diferencijalno dijagnostički treba misliti na ishemijsku akutnu tubularnu nekrozu, akutni intersticijski nefritis, emboliju renalne arterije. Postoje brojni faktori rizika za razvoj kontrastne nefropatije o kojima moramo voditi računa kada šaljemo pacijenta na kontrastne pretrage. To su: prisutno popuštanje bubrežne funkcije (kreatinin u serumu $>132 \text{ mmol/l}$ ili $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), šećerna bolest sa AKI, srčano popuštanje, dehidracija, starost iznad 70 godina, multipli mijelom, uzimanje nefrotoksičnih lekova, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), cisplatine, aminoglikozidnih antibiotika, ACE inhibitora i primena jednog kontrasta u poslednjih 72 h.

Kako bi se smanjio broj slučajeva CIN potrebno je sprovoditi mere prevencije, a to su:

- korištenje drugih radioloških metoda, ako je klinički moguće, kod visokorizičnih bolesnika - ultrazvuk (UZV), magnetna rezonanca (MRI), kompijuterizovana tomografija (CT) bez kontrasta;
- upotreba niskoosmolarnih ili izoosmolarnih KS;
- korištenje manjih doza KS (npr. za prikaz A-V fistule sigurno je ako se primeni <10 ml KS) i ne ponavljanje kontrastnih pretraga unutar 72 h;
- izbegavanje uzimanja potencijalno rizičnih lekova;
- dobra hidracija pacijenta, na usta ili davanjem infuzija i
- primena acetilcisteina.

Preporuka je da se 48 h pre pretrage prestane uzimati metformin, 24-48 h pre pretrage stopirati unos aminoglikozidnih antibiotika, NSAIL, cisplatine, metotreksata, ACE inhibitora, ARB, manitola, diuretika [17,18,19].

Uzimanjem tečnosti na usta može se postići zadovoljavajuća hidracija pacijenta, kao i infuzijama 0,45% ili 0,9% natrijum hlorida (izotonični rastvor ima povoljnije delovanje). Infuzije treba davati visokorizičnim pacijentima, u količini od 1-1,5 ml/kg/h, 6-12 h pre radiološkog ispitivanja i isto toliko nakon pretrage. Infuzija natrijum bikarbonata 154 mEq/L (=154 ml 8,4% NaHCO₃) u 5% glukozi 3 ml/kg/h pokazala je bolje rezultate, koji su dovedeni u pitanje novijim istraživanjima, te konačni stav tek treba definisati [5,12,20].

Acetilcistein je antioksidans, a nije specifičan, namenjen je za korišćenje u bolnicama samo za lečenje trovanja paracetamolom. Međutim, najčešće se primenjuje kao sekretolitik, a koristi se i kod lečenja zavisnosti na kokain jer poništava hemijske promene u mozgu izazvane kokainom. Za prevenciju CIN primenjuje se najčešće u dozi od 600 mg 2 puta dnevno tokom 2 dana (dan pre i dan posle ili dan pre i na dan primene kontrasta). Ostali primenjivani lekovi (blokatori kalcijumskih kanala, teofilin, dopamin, fenoldopamin, antagonisti receptora endotelina) nisu dokazali povoljno delovanje u prevenciji [21,22].

KS se lako odstranjuju i hemodijalizom i peritonealnom dijalizom. Primena dijalize je potrebna samo u slučaju većeg porasta kreatinina (ako je kreatinin u serumu veći od 352 mmol/l). Hemodijaliza se ne preporučuje kao rutinska metoda, a hemodijafiltracija ima povoljniji uspeh ali je potrebna dodatna potvrda korisnosti i opravdanosti primene. Nakon

primene KS dolazi do pojave lažno pozitivnog nalaza na proteinuriju (do 1,5-2 g/l). Zbog toga ne bi trebalo sprovoditi test na proteinuriju barem 24 h nakon davanja KS.

1.6. Hronična bubrežna bolest - definicija i klasifikacija

Hronična bolest bubrega se definiše kao oštećenje strukture ili funkcije bubrega koje traje preko tri meseca i/ili smanjenje GFR ispod 60 ml/min/1,73m² [5]. Oštećenje strukture ili funkcije bubrega, koje se navodi u ovoj definiciji, podrazumeva ili prisustvo patološkog urinarnog nalaza (mikroalbuminurija, proteinurija, eritrociturija, leukociturija, cilindriurija) ili nenormalnosti otkrivene metodama vizualizacije (ultrazvuk, rentgen i dr.) ili patohistološkim pregledom. Ovu definiciju, kao i podelu hronične bolesti bubrega u pet stadijuma (*Tabela 1.6.-1, Slika 1.6.-1*), predložila je Nacionalna fondacija za bubrege SAD u poznatom KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) vodiču [23], a one su potom prihvaćene širom sveta.

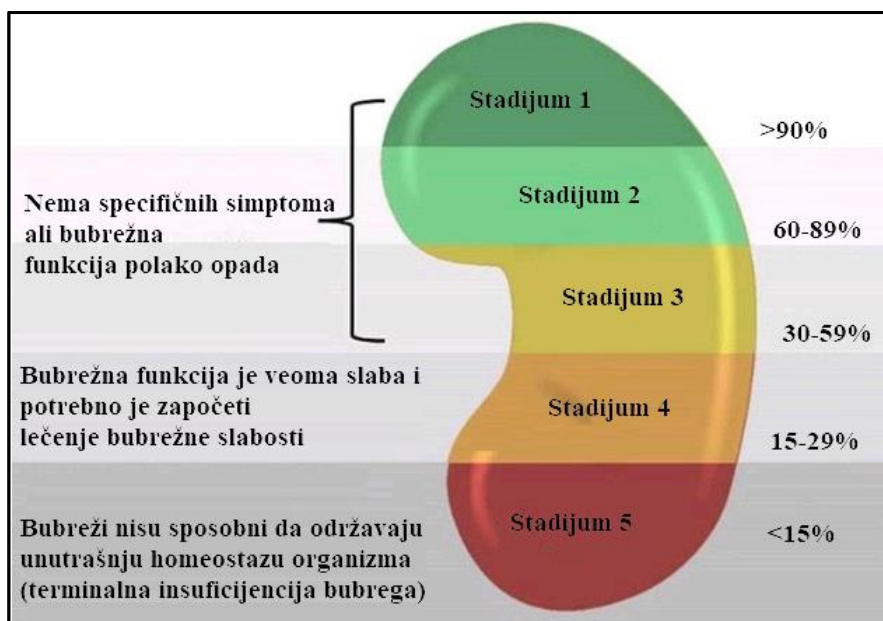
Tabela 1.6.-1. Klasifikacija hroničnih bolesti bubrega [23]

Stadijum	Opis	GFR ml/min/1,73m ²	Prevalenca %
1.	oštećenje bubrega sa normalnom ili povećanom GFR	> 90	3,3
2.	oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem GFR	60 - 89	3,0
3.A	oštećenje bubrega sa umerenim smanjenjem GFR	45 - 59	4,3
3.B		30 - 44	
4.	teško smanjenje	15 - 29	0,2
5.	<u>terminalna</u> insuficijencija bubrega	< 15 (ili dijaliza)	0,2

GFR - jačina glomerularne filtracije

Kako prethodno navedena definicija HBB ne uključuje uzrok bolesti, to znači da se bubrežna bolest može otkriti i bez poznavanja njenog uzroka i ne zahteva specijalna znanja i procedure koje nisu uvek dostupne lekarima koji otkrivaju ovu bolest [23]. Identifikacija uzroka postaje jedan od glavnih ciljeva ispitivanja bolesnika sa HBB pošto omogućava primenu specifičnog lečenja i predviđa uspeh transplantacije bubrega. Uzroci hroničnog oštećenja bubrega su brojni i smatra se da je 70% bolesnika prethodno bolovalo od dijabetesa ili hipertenzije.

Postoji više od 30 definicija AKI (*Acute kidney injury*). Neke od najčešće korišćenih definicija prikazane su u *Tabeli 1.6.-2*.



Slika 1.6.-1. Klasifikacija hronične bolesti bubrega [24]

Tabela 1.6.-2. Različite definicije AKI [24]

Definicija	Godina
ABI - akutna bubrežna insuficijencija; ARI - akutna renalna insuficijencija	
ARI: povišenje serumskog kreatinina na vrednosti više od 177 $\mu\text{mol/l}$ kod bolesnika sa prethodnom urednom bubrežnom funkcijom ili povišenje serumskog kreatinina za više od 50 % u odnosu na početnu (za bolesnike sa blagom do umerenom hroničnom insuf.) kod kojih je početni serumski kreatinin pre epizode ARI bio ispod 264 $\mu\text{mol/l}$.	1996.
ABI se definiše kao serumski kreatinin viši od 120 $\mu\text{mol/l}$ ili urea viša od 8 mmol/l i/ili 24h produkcija urina manja od 800 ml ili manje od 200 ml urina za 6 h. Razlikuje se i je akutno bubrežno zatajivanje sa kreatininom preko 240 $\mu\text{mol/l}$ i teško akutno bubrežno zatajivanje sa potrebom za terapijom bubrežne zamene. Posebno naglašeni kriterijumi za akutizaciju nekog od stepena hronične bubrežne insuficijencije.	2001
RIFLE definicija akutne renalne insuficijencije (ARI), koja umesto termina ARI koristi termin akutno bubrežno oštećenje (ABI) (<i>Acute kidney injury</i>) i opisuje stadijume ABI: RIFLE: R (<i>risk</i>) - rizik, I (<i>injury</i>) - povreda, lezija, F (<i>failure</i>) – zatajivanje, L (<i>Loss</i>) – gubitak funkcije, E (<i>end stage</i>) – poslednji stadijum bubrežnog oboljenja.	2004.
ABI je naglo (u toku od 48 h) smanjenje bubrežne funkcije definisano povišenjem serumskog kreatinina $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$, odnosno povišenje serumskog kreatinina 1,5 puta više od baznih vrednosti, ili oligurija od 0,5 ml/kg TT satne diureze tokom 6 h.	2007.
ARI koja se javlja posle hirurške intervencije se definiše kao izračunato smanjenje klirensa kreatinina od 50 ml/min ili niže u periodu od 7 dana postoperativno. Osnov za ovu definiciju leži u činjenici da ovo predstavlja oko 40 % sniženje klirensa kreatinina u odnosu na preoperativne vrednosti i da zahteva korekcije doza medikamenata.	2007.

Tokom 2004. godine formirana je radna grupa eksperata koja se bavi problemom ABO sa ciljem da se definiše AKI (*Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*). Rezultat su RIFLE kriterijumi za akutnu bubrežnu leziju. Prema RIFLE kriterijumima postoji 3 kategorije, odnosno stadijuma AKI: R (*risk*-rizik), I (*injury*-oštećenje, lezija), F (*failure*-zatajivanje, nedostatnost), kao i dve kategorije ishoda AKI: L (*loss*-gubitak) i E (*End stage kidney disease*-terminalno bubrežno oboljenje) (Tabela 1.6.-3).

Tabela 1.6.-3. RIFLE kriterijumi za postavljanje dijagnoze različitih stepena AKI [24]

RIFLE	Serumski kreatinin	Diureza
<i>Risk</i> - rizik	<ul style="list-style-type: none"> povećanje serumskog kreatinina više od 1,5x u odnosu na bazne vrednosti ili smanjenje jačine glomerularne filtracije (GFR) za više od 25% 	Diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 6 h
<i>Injury</i> - oštećenje	<ul style="list-style-type: none"> povećanje serumskog kreatinina više od 2x u odnosu na bazne vrednosti smanjenje GFR za više od 50% 	Diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 12 h
<i>Failure</i> - insuficijencija	<ul style="list-style-type: none"> povećanje serumskog kreatinina više od 3x u odnosu na bazne vrednosti, ili serumski kreatinin viši od 350 $\mu\text{mol/l}$ sa akutnim povećanjem od 44 $\mu\text{mol/l}$ ili smanjenje GFR za više od 75% 	Diureza < 0,3 ml/kg TM tokom 24 h ili anurija tokom 12 h
<i>Loss</i> - gubitak bubrežne funkcije	potpuni gubitak bubrežne funkcije u vremenskom periodu dužim od 4 nedelje	
<i>End stage kidney disease</i> - terminalna faza bubrežne bolesti	potpuni gubitak bubrežne funkcije tokom više od 3 meseca	

Acute Kidney Injury Network (AKIN) - grupa eksperata za AKI revidirala je RIFLE kriterijume i izbacila F i E kategorije. Revidirani RIFLE kriterijumi, odnosno AKIN klasifikacija prikazana je u Tabeli 1.6.-4.

Tabela 1.6.-4. Klasifikacija AKI prema AKIN kriterijumima [24]

AKIN Stadijum	Kriterijum: povećanje serumskog kreatinina	Kriterijum: Satna diureza
1.	<ul style="list-style-type: none"> povećanje serumskog kreatinina za $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ ili za više od 150-199% (1,5 do 1,9 puta više od baznih vrednosti) 	<ul style="list-style-type: none"> manja od 0,5 ml/kg telesne mase tokom 6-12h
2.	<ul style="list-style-type: none"> povećanje serumskog kreatinina za više od 200 do 299% (2 do 2,9 puta više od baznih vrednosti) 	<ul style="list-style-type: none"> manja od 0,5 ml/kg telesne mase tokom 12h i više
3.	<ul style="list-style-type: none"> povećanje serumskog kreatinina za više od 300% (više od 3 puta od baznih vrednosti) ili serumski kreatinin jednak ili viši od 354 $\mu\text{mol/l}$ sa akutnim povećanjem od najmanje 44 $\mu\text{mol/l}$. svi bolesnici kod kojih je započeta terapija bubrežne zamene (TBZ) za bolesnike koji su mlađi od 18 godina: smanjenje pretpostavljene jačine GRF na vrednosti jednake ili niže od 35 ml/min/1,73 m² telesne površine 	<ul style="list-style-type: none"> manja od 0,3 ml/kg telesne mase tokom 24h i više Anurija tokom 12h i više

Iako kreatinin nije uvek savršen pokatelj bubrežne funkcije on i dalje predstavlja osnovni pokazatelj za klasifikaciju i dijagnozu AKI. Smanjenje od 10% vrednosti kreatinina može predvideti značajno niži AKI rizik, dok povećanje od 10% može predvideti značajno veći rizik od AKI u poređenju sa referentnom kategorijom, što te minimalne promene u kreatininu mogu povećati mortalitet posle kardijalne operacije [22].

1.6.1. Klinička slika bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti

Simptomi i znaci hroničnog oboljenja bubrega zavise od osnovne bubrežne bolesti, a najvažniji su pobrojani u *Tabeli 1.6.1.-1*. Simptomi i znaci hronične slabosti bubrega se razvijaju postepeno i nisu specifični. Obično se oseće tek kada nivo GFR opadne na vrednosti ispod 15 ml/min (*Tabela 1.6.1.-1*). U svakodnevnoj kliničkoj praksi, cilj je otkriti HBB pre ovih simptoma i primeniti preventivne mere.

Tabela 1.6.1.-1. Simptomi i znaci hronične bubrežne bolesti [25]

Simptomi i znaci hronične bubrežne bolesti	
poremećaji mokrenja	poliurija, oligurija, difuzija, noćno mokrenje, retencija urina
promene u sastavu mokraće	bakteriurija, leukociturija, hematurija, proteinurija, lipidurija, kristalurija
bol	tup, oštar, povremen, kontinuiran, tipa kolike
edemi	Testati, generalizovani
hipertenzija	bubrežnog porekla
Simptomi i znaci hronične bubrežne slabosti	
opšti aspekt	zamor, slabost
koža i sluznice	bledo-žuta boja, modrice, svrab i ekscorijacije
respiratorni	nedostatak vazduha, gušenje, kašalj
kardiovaskularni	dispneja pri naporu, retrosternalni bol, hipertenzija, edemi, uvećanje srca
gastrointestinalni	anoreksija, nelagodnost u epigastrijumu, mučnina, povraćanje, štućanje
genitourinarni	nokturija, poliurija, oligoanurija, izostenurija, impotencija, izostanak ili neregularni menstrualni ciklusi
neurološki	sindrom nemirnih nogu, grčevi i utrnulost ekstremiteta tipičan tremor (asteriksiz), hiperrefleksija, periferna neuropatija
mentalni status	poremećaj sna, otežana koncentracija, konfuzija, sopor, koma

1.6.2. Faktori rizika za nastanak hronične bolesti bubrega

Svi vodiči za HBB navode koje su to populacije sa povećanim rizikom za ovu bolest, iako među vodičima postoje izvesne razlike. Najčešće se kao grupe sa rizikom navode: bolesnici sa hipertenzijom, dijabetesom, osobe starije od 60 godina i osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom o bolestima bubrega. Međutim, postoji opšta saglasnost da bolesnici sa dijabetesom i hipertenzijom predstavljaju populaciju sa visokim rizikom za HBB iz kojih se regrutuje najveći broj ovih bolesnika (*Tabela 1.6.2.-1*).

Tabela 1.6.2.-1. Populacije sa povećanim rizikom za hroničnu bubrežnu bolest [25]

- dijabetes;
- hipertenzija;
- osobe starije od 60 godina;
- multisistemske bolesti;
- korišćenje nefrotoksičnih lekova;
- porodična anamneza o bubrežnim bolestima;
- postojanje rizika za opstruktivnu nefropatiju i
- kardiovaskularne bolesti (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca)

KDOQI vodič [25], pored definicije populacija sa povećanim rizikom za HBB, daje i klasifikaciju faktora rizika u zavisnosti od toga da li se određenim intervencijama može smanjiti taj rizik i u kojoj meri. Tako se faktori rizika za HBB mogu grupisati u tri grupe: faktori koji povećavaju osetljivost za HBB, faktori koji pokreću HBB i faktori koji ubrzavaju napredovanje HBB.

1.6.3. Početno testiranje bolesnika sa rizikom za hroničnu bubrežnu bolest

Kod svih osoba koje se obrate zdravstvenoj službi treba proveriti da li postoji neki od rizika za HBB navedenih u *Tabeli 1.6.3.-1*. Osobe kod kojih se otkrije rizik za HBB treba da se podvrgnu daljem ispitivanju u kom će se proveriti prisustvo markera oštećenja bubrega. Ova provera obuhvata pregled urina test trakama, merenje GFR pomoću formula za izračunavanje GFR na osnovu koncentracije kreatinina u serumu i merenje krvnog pritiska (*Tabela 1.6.3.-2*). Ovakva redovna ispitivanja omogućavaju otkrivanje bolesti bubrega u ranim stadijumima i pravovremeno preduzimanje mera za usporavanje progresije bolesti i bubrežne slabosti [13,25,26].

Tabela 1.6.3.-1. Podela i definicija faktora rizika za hroničnu bubrežnu bolest [26]

Faktori	Definicija	Primeri
povećane osetljivosti	povećavaju osetljivost bubrega na oštećenje	starost, pozitivna početna anamneza, pripadnost nekim etničkim grupama, siromaštvo, mala porođajna težina, smanjena masa bubrega
započinjanja	direktno započinju (pokreću) oštećenje bubrega	dijabetes, hipertenzija, autoimune bolesti, sistemske infekcije, nefrolitijaza, infekcija i opstrukcija mokraćnih puteva, neoplazme, kardio. oboljenja, toksični lekovi i hemikalije
napredovanja	uzrokuju pogoršanje oštećenja bubrega i ubrzavaju smanjenje funkcije bubrega posle početnog oštećenja	obilnija proteinurija, neregulisana hipertenzija, neregulisana glikemija, pušenje, gojaznost

Tabela 1.6.3.-2. Početno ispitivanje osoba sa povećanim rizikom za HBI [27]

1. merenje krvnog pritiska;
2. pregled urina test trakama (proteini, glukoza, krv, leucociti i kad god je moguće albuminurija);
3. merenje koncentracije kreatinina u serumu i izračunavanje GFR;
! ako se test trakama otkrije patološki nalaz potrebno je da se proveri određenim biohemijskim metodama;
! pregled ultrazvukom preporučuje se za određene grupe (bolesnici sa simptomima opstrukcije ili infekcije mokraćnih puteva, nefrolitijazom ili osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom za policističnu bolest bubrega)

HBI - hronična bubrežna insuficijencija; GFR - jačina glomerularne filtracije

1.7. Određivanje albuminurije

Povećano izlučivanje albumina je rani znak bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom i hipertenzijom, ali je to i nalaz karakterističan za sva ostala oboljenja kod kojih se javlja povećana propustljivost glomerulske membrane. Albuminurija je pored toga faktor rizika za napredovanje bolesti bubrega, a istovremeno i značajan faktor rizika za obolevanje i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti [28,29,30].

Redovne kontrole albuminurije kod bolesnika sa rizikom za HBB omogućavaju rano otkrivanje oštećenja bubrega. Zbog toga se preporučuje da se bolesnicima sa hipertenzijom koja traje preko 5 godina i svim bolesnicima sa dijabetesom određuje mikroalbuminurija najmanje jedanput godišnje. Poželjno je da se mikroalbuminurija proverava jedanput godišnje i kod ostalih bolesnika sa rizikom za HBB.

Tradicionalno se kao granična vrednost koja označava patološku albuminuriju smatra izlučivanje albumina u količini većoj od 30 mg/24h. Međutim, u svakodnevnoj praksi nije neophodno da se određuje koncentracija albumina u urinu sakupljanom 24 h, nego je to moguće uraditi u bilo kom uzorku urina tako što će se albuminurija izraziti odnosom koncentracije albumina i kreatinina u urinu.

Pojedini vodiči za dijagnostiku bolesti bubrega predlažu različite vrednosti kao granicu normalne albuminurije. U nekima se preporučuju različite granične vrednosti u zavisnosti od pola, pa se patološka albuminurija definiše kao odnos albumina i kreatinina u urinu veći od 2,5 mg /mmol kreatinina za muškarce, odnosno 3,5 mg/mmol kreatinina za žene [12], ili 17 mg/g kreatinina za muškarce i 25 mg/g kreatinina za žene [30], dok drugi

preporučuju kao graničnu tradicionalnu vrednost signifikantne albuminurije od 30 mg/g kreatinina (3,4 mg/mmol kreatinina) bez obzira na pol ispitanika [5,13,14,31].

Očigledno je da je tradicionalni termin "mikroalbuminurija" zamenjen terminom "albuminurija" koja se prema svom obimu klasifikuje u tri stadijuma: A1-normalna, A2-visoka i A3-veoma visoka albuminurija (Tabela 1.7.-1).

Tabela 1.7.-1. Podela albuminurije u stadijume prema dnevnom izlučivanju [32]

Stadijum albuminurije	Izlučivanje mg/dan	Oznaka
A1	< 30	normalna
A2	30 - 300	visoka
A3	> 300	veoma visoka

1.7.1. Određivanje proteinurije

Proteinurija se u najvećem broju slučajeva određuje u uzorku jutarnjeg urina, ali može i u bilo kom drugom uzorku urina. Nije neophodno da se meri u uzorku mokraće sakupljane 24 h. Za skrining je dovoljno da se prisustvo proteina u urinu proveriti test trakama, ali ovaj metod nije dovoljno senzitivni ni specifičan [13]. Zato, ako se test trakom otkrije prisustvo proteinurije 1+ ili više, potrebno je da se proteinurija izmeri nekom od biohemijskih metoda i izrazi kao odnos (količnik) koncentracije proteina i kreatinina u urinu. Ovaj se količnik obično izražava u mg/mg kreatinina, ali može i u mg/mmol kreatinina (Tabela 1.7.1.-1).

Tabela 1.7.1.-1. Primer izračunavanja količnika protein/kreatinin [33]

Proteini u urinu: 0,5 g/l = 50 mg/dl

Kreatinin u urinu: 17000 μ mol/l = 17000/88,4 mg/dl = 192 mg/dl

Protein/kreatinin: 50/192 = 0,260 mg/mg kreatinina

Proteini u urinu: 0,5 g/l = 500 mg/l

Kreatinin u urinu: 17000 μ mol/l = 17 mmol/l

Protein/kreatinin: 50/17 = 2,94 mg/mmol kreatinina

Normalno: <0,2 mg/mg kreatinina odnosno 0,2 g/g kreatinina ili <22 mg/mmol kreatinina

Ako se proteinurija dokaže u dva ili više uzorka u razmacima od jedne do dve nedelje smatra se perzistentnom proteinurijom koja je najčešće znak oboljenja bubrega i zahteva dalje detaljno ispitivanje.

1.8. Pregled sedimenta urina

Sediment urina je koristan pokazatelj za otkrivanje i dijagnozu bolesti bubrega. Test trakama se može otkriti prisustvo eritrocita, neutrofilnih i eozinofilnih granulocita i bakterija u urinu pa se test trake mogu koristiti tokom skrininga. Kada je test traka pozitivna za hemoglobin, detektuje se 1–2 eritrocita na jednom vidnom polju mikroskopa. Kada je nalaz za hemoglobin negativan, pouzdano se isključuje mogućnost hematurije. Test trakama se može detektovati leukocitna esteraza i nitriti: prvi nalaz ukazuje na piuriju, a poslednji na infekciju izazvanu *Enterobacter*-om. Pozitivna piurija detektovana test trakom može biti sterilna, kada je potrebno proširiti ispitivanje.

Međutim, pregled sedimenta mikroskopom je pouzdaniji i daje potpunije rezultate. Mikroskopski pregled omogućava da se pored eritrocita i leukocita otkriju i cilindri, tubulske i druge epitelne ćelije, kristali, gljivice, paraziti kao i da se opiše izgled eritrocita, što je sve od koristi za dijagnozu bolesti [34,35]. Normalan nalaz u sedimentu mokraće podrazumeva: do pet leukocita i do 2 eritrocita na jednom vidnom polju sa velikim uveličanjem i jedan cilindar na 10 do 20 polja malog uveličanja. Kristali i tubulske epitelne ćelije nisu normalno prisutne pri mikroskopskom pregledu mokraće. Značaj analize urina u otkrivanju bolesti bubrega prikazan je u *Tabeli 1.8.-1.*

Tabela 1.8.-1. Značaj pojedinih analiza urina u otkrivanju bolesti bubrega [36]

Značaj analize urina	Nivo dokaza
proteinurija je udružena sa kardiovaskularnim i bubrežnim oboljenjima i faktor je predikcije terminalnog oštećenja kod bolesnika sa hipertenzijom	C
ukoliko analiza urina ukazuje na perzistentnu proteinuriju radi se odnos protein/kreatinin	C
merenje odnosa protein/kreatinin u jutarnjem uzorku urina ili u slučajnom uzorku urina je efikasan pokazatelj 24h izlučivanja kod bolesnika sa HBB koji nemaju dijabetes	A
kod bolesnika sa dijabetesom, količnik albumin/kreatinin je važan za isključivanje dijabetesne nefropatije	B
kod bolesnika bez dijabetesa, odnos protein/kreatinin može biti koristan za sključivanje hroničnog oboljenja bubrega	B
bolesnike sa izolovanom perzistentnom mikrohematurijom trebalo bi ispitati u pravcu urinarnih infekcija i maligniteta	C

HBB - hronična bubrežna bolest

1.9. Merenje ekskretorne funkcije bubrega

Većina vodiča ukazuje da je merenje koncentracije kreatinina u serumu i procena GFR iz dobijene vrednosti kreatinina dovoljan pokazatelj funkcija bubrega. U poslednjih nekoliko godina preporučuje se određivanje cistatina C u serumu koji je pouzdaniji endogeni marker funkcije bubrega od kreatinina u serumu. Preporuka je da se cistatin C odredi kod osoba sa GFR ispod 60 ml/min/1,73 m² koji nemaju nijedan drugi znak za oštećenje bubrega. Potom se izračuna brzina glomerularne filtracije na bazi cistatina C i ukoliko je vrednost GFR na bazi cistatina C manja od 60 ml/min/1,73 m², smatra se da osoba ima sniženu funkciju bubrega.

Formula za određivanje GFR na bazi cistatina C:

- kada je cistatin C određen PENIA metodom [37]:

$$GFR (ml/min/1,73m^2) = 80,35 \times [1/cistatin C (mg/l)] - 4,32$$

- kada je cistatin C određen Petia metodom [37]:

$$GFR (ml/min/1,73m^2) = 84,69 \times [cistatin C (mg/l)] - 1,68 \times [1,38 \text{ za decu} < 14god]$$

Danas je u kliničkoj praksi u najširoj upotrebi određivanje GFR pomoću formule koja je korišćena u poznatoj studiji *Modification of Diet in Renal Disease - MDRD* [37]. Time se izbegava sakupljanje dvadesetočetvoročasovnog urina, što je nepodesno u svakodnevnoj ambulantnoj praksi, a posebno nepodesno za studije skrininga. Za izračunavanje GFR dovoljno je da se odredi koncentracija kreatinina u serumu i unese u MDRD formulu.

MDRD formula:

$$\begin{aligned} GFR (ml/min/1,73m^2) = \\ = 186 \times \{[serum kreatinin(\mu mol/l)/88,4]^{-1,154}\} \\ \times starost(godine)^{-0,203} \times 0,742 \text{ za žene} \end{aligned}$$

Pošto MDRD formula nije jednostavna za izračunavanje GFR, koriste se ili kalkulatori namenjeni za to izračunavanje ili veći broj internet stranica na kojima postoje kalkulatori za izračunavanje GFR po ovoj formuli.

Jednostavnija je formula Cockcroft-Gault-a [38] pomoću koje svaki lekar može veoma lako da izračuna GFR:

Cockcroft-Gault formula:

$$GFR (ml/min) = \frac{[140 - \text{starost (godine)}] \times \text{tel. težina (kg)} \times (0,85 \text{ za žene})}{\text{serum kreatinin } (\mu\text{mol/l}) \times 0,8136}$$

Složenija formula za izračunavanje GFR je EPI formula (CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [39,40,41]. Za razliku od MDRD formule, EPI formula je pouzdanija za osobe sa funkcijom bubrega iznad 60 ml/min/1,73m².

EPI formula:

$$GFR = a \times [\text{kreatinin } (\mu\text{mol/l})/b]^c \times 0,993^{\text{godina}}$$

- a) bela rasa: žene = 144, muskarci = 141;
crna rasa: žene = 166, muskarci = 163;
- b) žene = 62, muškarci = 80;
- c) žene: kreatinin < 62μmol/l = -0,329, kreatinin > 62μmol/l = -1,209;
muskarci: kreatinin < 80μmol/l = -0,411, kreatinin > 80μmol/l = -1,209.

Koja od navedenih formula će biti primenjena u kliničkoj praksi u najvećoj meri zavisi od mogućnosti, ali je najvažnije praćenje GFR bilo kojom metodom u funkciji vremena.

Indikacije za merenje koncentracije kreatinina i izračunavanje GFR navedene su u *Tabeli 1.9.-1*. Kod svih osoba sa rizikom za hroničnu bolest bubrega, kao i kod bolesnika u prva dva stadijuma hronične bolesti bubrega, dovoljno je da se GFR određuje jedanput godišnje. Kod bolesnika u trećem stadijumu hronične bolesti bubrega predlaže se da se ove kontrole sprovede svakih šest meseci, a u odmaklijim stadijumima svaka tri meseca [10,42]. Takođe, češće kontrole GFR bez obzira na njenu vrednost treba sprovesti kod osoba sa brzim smanjenjem GFR (>25% u odnosu na prethodnu kontrolu) utvrđenom pri prethodnim ispitivanjima ili kod bolesnika izloženim riziku za bržu progresiju bolesti ili pojavu akutnog pogoršanja bolesti (primena nefrotoksičnih lekova, radiografskih sredstava, dehidracija, infekcije i druge bolesti sa povećanim katabolizmom) [5].

Tabela 1.9.-1. Indikacije za merenje koncentracije kreatinina u serumu i izračunavanje GFR [43]

1) bolesnici koji imaju oboljenje bubrega;
2) stanja koja su povezana sa povećanim rizikom za razvoj hronične bolesti bubrega: <ul style="list-style-type: none">▪ hipertenzija;▪ dijabetes;▪ srčana insuficijencija;▪ ishemijske vaskularne bolesti i▪ stanja u kojima postoji rizik od opstruktivne uropatije (kamenci, prostatizam, neurogena bešika i dr),
3) primena nefrotoksičnih lekova (aminoglikozidi, kalcineurinski inhibitori, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, litijum karbonat, 5-ASA) i
4) planirana hirurška intervencija i invazivni dijagnostički postupak uključujući i primenu radiološkog kontrasta.

GFR - brzina glomerularne filtracije; 5-ASA - sulfasalazin

Nivoi preporuka u odnosu na merenja jačine glomerulske filtracije dati su u Tabeli 1.9-2.

Tabela 1.9.-2. Nivoi preporuka u odnosu na merenje GFR [44]

Merenje jačine glomerularne filtracije	Nivo dokaza
ukoliko je potrebno proceniti bubrežnu funkciju, izračunavanje klirensa kreatinina po Cockroft-Gault formuli ima prednost u odnosu na vrednost serumskog kreatinina i merenje 24h klirensa kreatinina	B
kod bolesnika starijih od 75 godina, GFR ispod 45 ml/min/1,73m ² se smatra indikatorom smanjene funkcije bubrega. U koliko je vrednost GFR 45-60 ml/min/1,73m ² vrednost treba posmatrati u sklopu prisutnih faktora rizika i kliničkog stanja	C

GFR - brzina glomerularne filtracije; GFR - jačina glomerularne filtracije

1.10. Metode vizualizacije bubrega

Definicija hronične bubrežne bolesti obuhvata kako funkcionalna oštećenja bubrega tako i promene izgleda i strukture bubrega. Zbog toga je u nekim slučajevima neophodan i pregled bubrega metodama vizuelizacije. To nije pregled koji se sprovodi u toku skrininga, već se preporučuje na osnovu podataka dobijenih skriningom za određene grupe. Metode vizualizacije se koriste sa ciljem da se proverí postojanja nenormalnosti bubrega ili mokraćnih puteva:

- 1) kod osoba sa infekcijama mokraćnih puteva;
- 2) u slučaju sumnje na:
 - nefrolitijazu;
 - opstrukcije mokraćnih puteva;

- vezikoureteralni refluks i
- policistične bolesti bubrega [5].

Ispitivanje treba najpre sprovesti ultrazvukom (*Tabela 1.10.-1*), a u zavisnosti od ovog i drugih nalaza, nefrolog, odnosno urolog, indikovaće intravensku urografiju ili primenu kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonanca ili radioizotopske metode. Ultrazvučni pregled bubrega je jednostavna i široko dostupna metoda te treba da bude neophodan pregled i u svim slučajevima novootkrivene bubrežne slabosti i patološkog nalaza u urinu (proteinurija, hematurija). Veoma je važno da pregled bude dokumentovan što preciznijim merama veličine bubrega i širine parenhima. Iako veličina bubrega varira u zavisnosti od starosti, pola i građe, većina eksperata prihvata da dužina bubrega kod odraslih osoba bez znakova za bolest bubrega treba da bude od 10 cm do 12 cm, širina 4,5 cm, a debljina parenhima oko 15 mm [5]. Treba uvek voditi računa da su radiografski kontrasti na bazi joda nefrotoksični, pa je neophodno da se odmeri korist i rizik ovakvog snimanja. Stoga je poželjno da indikaciju za kontrastno snimanje i pripremu bolesnika za snimanje obavi nefrolog.

Tabela 1.10.-1. Nivo preporuke za vizuelizaciju bubrega ultrazvukom [44]

Značaj radioloških metoda	Nivo dokaza
ultrazvučni pregled je optimalna prva radiološka metoda za vizuelizaciju urinarnog sistema kod bolesnika sa hroničnim oštećenjem bubrega i otkriva opstruktivnu uropatiju, veličinu i simetriju bubrega, ožiljavanje bubrega i policističnu bolest bubrega	C

1.11. Mere prevencije hroničnih bubrežnih bolesti

Hronične bubrežne bolesti ne predstavljaju zdravstveni problem zbog masovnosti, nego zbog svog hroničnog i progresivnog toka (koji vodi terminalnoj bubrežnoj slabosti i dugotrajnom i skupom lečenju) kao i zbog visokog rizika za kardiovaskularno obolevanje i smrtnost.

Preventivnim merama treba obuhvatiti sve osobe sa rizikom za HBB, jer se kod njih pravilnom i doslednom primenom odgovarajućih mera može sprečiti ili bar odložiti pojava HBB (*Tabela 1.11.-1*) [45]. Mere koje su svima već poznate se ipak ne sprovode dosledno i striktno što su potvrdile mnoge studije [20,21,45].

Tabela 1.9.-1 pokazuje da je jedna od mera agresivno lečenje hipertenzije kojim treba da se postigne i održava ciljni krvni pritisak od 130/80 mmHg ili niži uz redovne kontrole

[22]. Ovakom regulacijom hipertenzije može da se spreči ili odloži pojava albuminurije/proteinurije kod bolesnika sa dijabetesom, hipertenzijom, ali i kod starih osoba bez dijabetesa [23,24]. Striktna kontrola glikemije (HbA1c 6,5-6,0%) je važna preventivna mera u populaciji bolesnika sa dijabetesom, a takođe i mera za usporavanje progresije dijabetesne nefropatije [25-27].

Tabela 1.11.-1. Mere za prevenciju hroničnih bolesti bubrega [45]

- 1) otkrivanje osoba sa povećanim rizikom za hroničnu bolest bubrega;
- 2) kontrola i uporno lečenje hipertenzije (ciljni krvni pritisak 130/80 mmHg);
- 3) striktno regulisanje i kontrola glikemije (gl. našte 5,1-6,5 mmol/l, HbA1c: ~6,5%);
- 4) lečenje dislipidemije;
- 5) ograničen unos soli;
- 6) prestanak pušenja;
- 7) redovna fizička aktivnost;
- 8) održavanje normalne telesne težine;
- 9) izbegavanje nefrotoksičnih sredstava i
- 10) redovne godišnje kontrole funkcije bubrega i pregled urina.

Poznati vodiči preporučuju lečenje dislipidemije, a posebno primenu statina kao važnu preventivnu meru. Takođe, danas mnogi vodiči navode preporuke o načinu života (*Tabela 1.11.-2*) [46]. Osobama sa rizikom za nastanak hronične bubrežne bolesti savetuje se smanjenje telesne težine do granice normalnog (indeks telesne mase - BMI 20-25 kg/m²), umerene, ali redovne vežbe, dijeta sa manje soli i prestanak pušenja [5,12]. Sve navedene mere su ne samo mere prevencije hronične bubrežne bolesti, nego i mere prevencije kardiovaskularnih bolesti, najčešćih uzroka oboljevanja i umiranja bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega [12].

Tabela 1.11.-2. Preporuke o načinu života bolesnika sa HBI [46]

- 1) prestanak pušenja;
- 2) smanjenje telesne težine gojaznih bolesnika (BMI >30,0 kg/m²) i onih sa prekomernom telesnom težinom (BMI 25,0-29,0 kg/m²) i održavanje BMI između 18,5-24,9 kg/m², a obima struka 102 cm za muškarce, odnosno 88 cm za žene;
- 3) kontrolisan unos proteina od 0,8-1,0 g/kg/dan;
- 4) kontrolisano korišćenje alkohola: do 2 standardna alkoholna pića dnevno;
- 5) fizička aktivnost: 30-60 min umerene aktivnosti (šetnja, vožnja biciklom, plivanje) 4-7 dana i
- 6) ograničen unos soli: oko 100 mmol/dan za bolesnike bez hipertenzije, odnosno 65-100 mmol/dan sa bolesnike sa hipertenzijom.

BMI - indeks telesne mase

Neke od navedenih preventivnih mera kao i saveta o načinu života imaju definisani nivo preporuke (*Tabela 1.11.-3*).

***Tabela 1.11.-3. Nivo preporuka u vezi sa merama
za prevenciju hroničnih bubrežnih bolesti [47]***

Savetovana mera	Nivo dokaza
restrikcija proteina: ne preporučuje se kod bolesnika sa ranim stadijumima hroničnog bubrežnog oboljenja (stadijum 1-3)	A
u stadijumu 4, ne preporučuje se unos proteina veći od 1 g/kg	C
redukcija natrijuma: kod bolesnika sa stadijumom HBB 1-4 i hipertenzijom preporučuje se kao deo sveobuhvatne strategije u snižavanju krvnog pritiska i smanjenju kardiovaskularnog rizika	B
redovna fizička aktivnost: preporučuje se kod bolesnika sa HBB u cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika	C
prestanak pušenja: značajno doprinosi usporavanju napredovanja bubrežne slabosti i smanjenju kardiovaskularnog rizika	A

HBB - hronična bubrežna bolest

1.12. Opšta pravila za ispitivanje i lečenje hronične bolesti bubrega

Skrining otkriva samo pojedine poremećaje funkcije bubrega i time ukazuje da kod bolesnika postoji moguće oštećenje bubrega. Da bi se potvrdilo ili isključilo oboljenje bubrega ili mokraćnih puteva, neophodno je da se sprovedu dodatna ispitivanja. *Tabela 1.12.-1*. navodi preporuke za ispitivanje i lečenje bolesnika sa otkrivenom bolešću bubrega prema savetima koje daje američki nacionalni vodič za hronične bolesti bubrega, KDOQI vodič [5].

Treba istaći da sva pravila u navedenoj tabeli i u preporukama koje slede predstavljaju opšta pravila, a svakom bolesniku treba pristupiti sa mnogo pažnje i plan ispitivanja i lečenja napraviti za svakog bolesnika u zavisnosti od otkrivenih poremećaja, postavljene dijagnoze i utvrđenih komplikacija i komorbidnih stanja.

Tabela 1.12.-1. Opšta pravila za ispitivanje i lečenje hronične bolesti bubrega [48]

<p><u>Ispitivanje bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega treba da utvrdi:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ dijagnozu bolesti;▪ komorbiditete;▪ stadijum bolesti prema GFR;▪ komplikacije u zavisnosti od funkcije bubrega;▪ rizik za gubitak funkcije bubrega i▪ kardiovaskularni rizik. <p><u>Pravila za lečenje obolelih od hronične bolesti bubrega:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ specifična terapija u zavisnosti od dijagnoze;▪ mere za usporavanje napredovanja hronične bolesti bubrega;▪ prevencija i lečenje kardiovaskularne bolesti;▪ prevencija i lečenje komplikacija hronične slabosti bubrega i▪ priprema za lečenje metodama za zamenu funkcije bubrega. <p><u>Provera terapije koja se sprovodi kod bolesnika:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ provera doze lekova i prilagođavanje stepenu slabosti bubrega;▪ ispitivanje dejstva na funkciju bubrega ili komplikacije slabosti bubrega i▪ provera potencijalno neželjene interakcije lekova. <p><u>Provera sprovođenja higijensko-dijetetskih mera.</u></p> <p>Upućivanje nefrologu je potrebno kada je funkcija bubrega ispod $30\text{ml/min } 1,73\text{m}^2$, ali i svaki put kada je potrebna konsultacija o dodatnom ispitivanju ili lečenju bolesnika (<i>modifikovano prema NFK KDOQJ vodiču</i>)</p>
--

GFR - jačina glomerularne filtracije

1.13. Postupak sa bolesnicima kod kojih je otkrivena albuminurija i/ili proteinurija sa normalnim nalazom u sedimentu mokraće i normalnom GFR

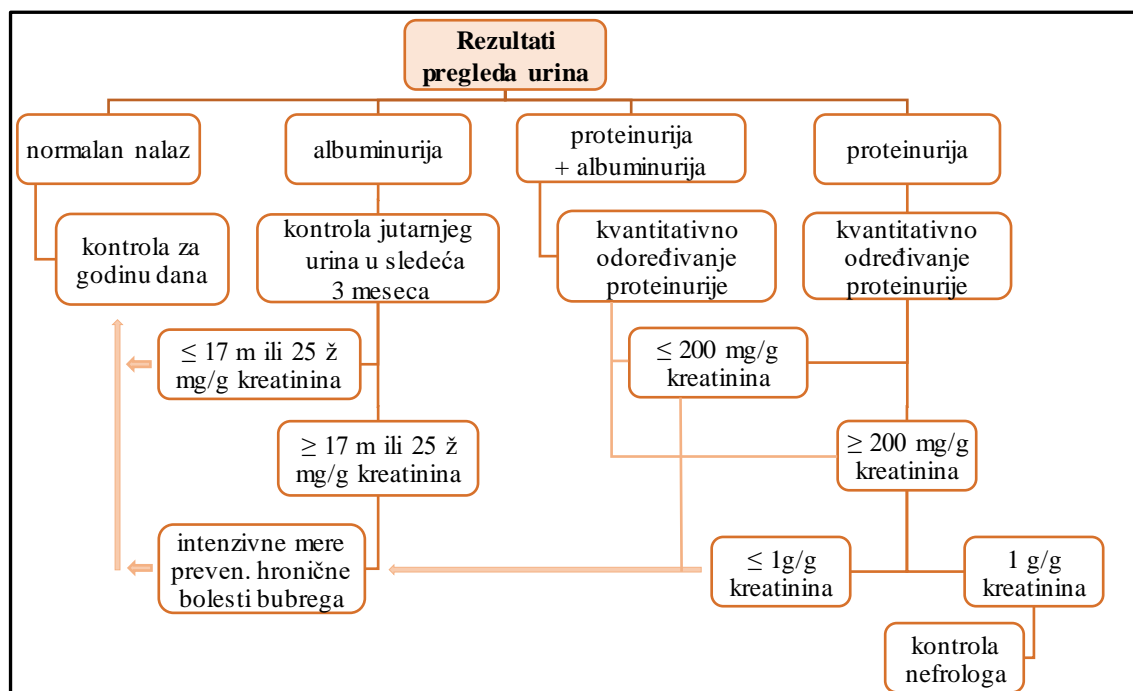
U *Algoritmu 1.13.-1* prikazano je kako treba nastaviti ispitivanje bolesnika sa izolovanom albuminurijom i/ili proteinurijom. Ako kontrolno merenje albumina ili proteina biohemijskim metodama, a ne test trakama, ne otkrije patološke vrednosti, potrebno je da se nastavi do tada primenjivano lečenje uz redovne godišnje kontrole urina i funkcije bubrega. Ako se kontrolnim pregledom potvrdi postojanje albuminurije ili proteinurije, makar i u veoma niskim koncentracijama, neophodno je sprovoditi veoma intenzivno i neprekidno mere prevencije HBB koje su pobrojane u *Tabeli 1.11.-1*. Pored nabrojanih mera kod svih bolesnika sa hipertenzijom, a posebno onih sa dijabetesom i hipertenzijom, treba uvesti lečenje inhibitorima konvertaze angiotenzina (ACEI) ili blokatorima receptora angiotenzina-2 (AT2R).

Renoprotektivno dejstvo ovih antihipertenzivnih lekova koji smanjuju dejstvo angiotenzina utvrđeno je u mnogim studijama [49]. Pored toga, kod bolesnika sa tipom 1 dijabetesa treba razmotriti smanjenje proteina u ishrani [49].

Vodiči za HBB, koje citiramo u ovim preporukama, ne preporučuju da se bolesnici sa izolovanom proteinurijom obavezno upućuju nefrologu [50]. Prema tim vodičima nefrologu treba uputiti bolesnike:

- 1) sa dijabetesom i albuminurijom ili proteinurijom kod kojih ne postoji retinopatija, a posebno ako bolest traje kraće od pet godina, jer u tim slučajevima treba posumnjati na neko drugo oboljenje bubrega, a ne na dijabetesnu nefropatiju;
- 2) sve bolesnike sa proteinurijom preko 1000 mg /g kreatinina;
- 3) bolesnike mlađe od 60 godina sa dobro regulisanom hipertenzijom ili dijabetesom ili osobe koje ne boluju od hipertenzije ili dijabetesa, a kod kojih je utvrđena perzistentna proteinurija nepoznatog porekla.

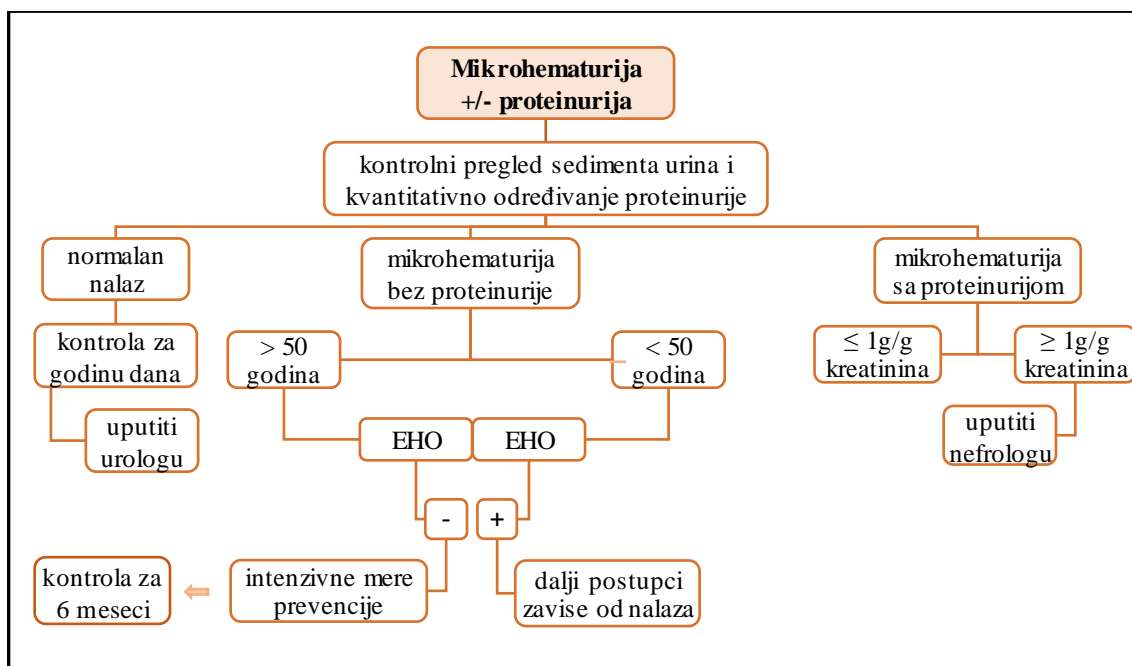
Nefrolog će u svim ovim slučajevima razmotriti potrebu za dodatnim ispitivanjima u cilju postavljanja definitivne dijagnoze.



Algoritam 1.13.-1. Algoritam za albuminuriju i proteinuriju tokom skrininga na bubrežnu bolest [60]

1.14. Postupak sa bolesnicima kod kojih je otkrivena mikrohematurija sa proteinurijom ili bez nje

Algoritam 1.14.-1 prikazuje postupke koji se preporučuju za bolesnike kod kojih je otkrivena mikrohematurija. Pre nego što se bolesnik uputi na kontrolni pregled treba proveriti da nije možda prethodni uzorak urina uzet u vreme menstruacije, neposredno posle neke traume ili teškog fizičkog napora. Sve to može biti uzrok mikrohematurije. Tok ispitivanja prikazan algoritmom zavisi od prisustva proteinurije, njene izraženosti kao i od starosti bolesnika. [51].

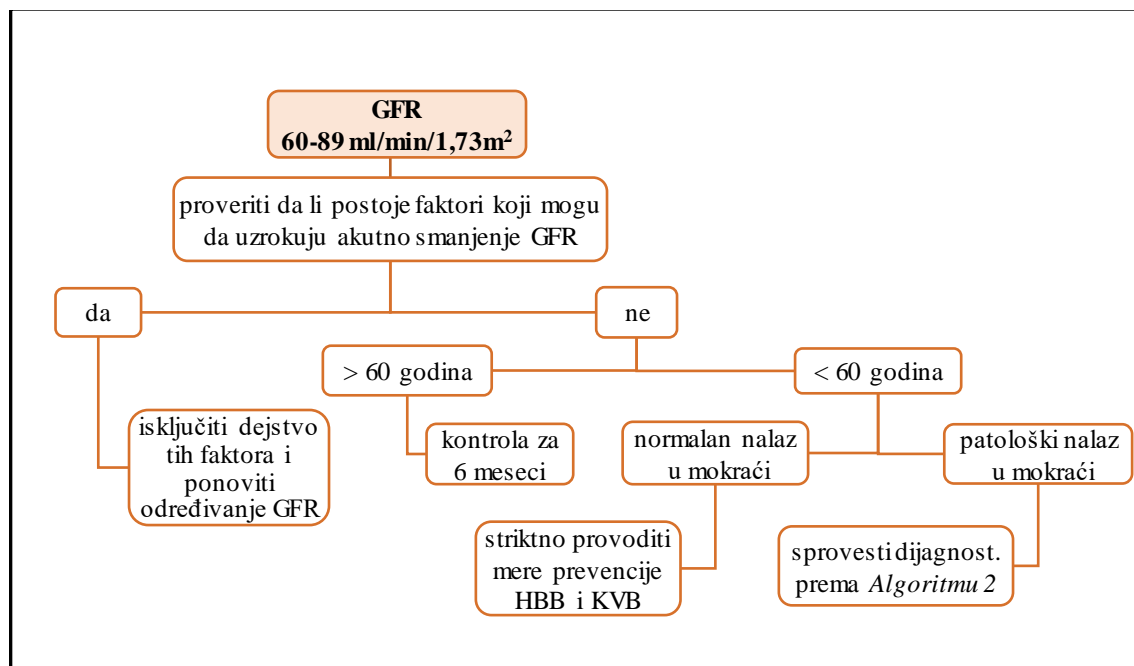


Algoritam 1.14.-1. Algoritam za mikrohematuriju tokom skrininga bolesnika na hroničnu bubrežnu bolest [60]
EHO - ultrazvuk abdomena

1.15. Postupak sa bolesnicima kod kojih je otkrivena GFR između 60 i 89 ml/min/1,73m²

MDRD formula nije dovoljno tačna za vrednosti GFR veće od 60 ml/min/1,73m² i zbog toga treba sa posebnom pažnjom procenjivati takve nalaze da se ne bi ni precenio ni podcenio njihov značaj. U Algoritmu 1.15.-1. navedeno je kako postupati sa ovim osobama. Kod osoba mlađih od 30 godina treba proveriti da li je neposredno pre određivanja GFR postojao neki od uslova koji mogu da dovedu do akutnog smanjenja GFR. Ovi faktori i postupci koji se sprovode da bi se njihovo dejstvo isključilo ukratko su opisani u sledećoj tački. Osobe kod kojih se ne nađe nijedan od tih faktora, a kod kojih

se održava GFR između 60 i 89 ml/min/1,73m² uz normalan nalaz u urinu ne treba, bez obzira na njihovu starost, smatrati obolelim od hronične bolesti bubrega. Međutim, ove osobe zahtevaju uporno i dosledno sprovođenje mera prevencije hronične bolesti bubrega (Tabela 1.9.-1). Osobe sa GFR od 60 do 89 ml/min/ a 73m² kod kojih je otkriven bilo koji patološki nalaz u urinu zahtevaju dodatno ispitivanje prema Algoritmu 1.13.-1 i 1.14.-1.



Algoritam 1.15-1. Dijagnostički algoritam za bolesnike sa GFR 60-89 ml/min/1,73m² [60]
GFR- jačina glomerularne filtracije; HBB - hronična bolest bubrega; KVB - kardiovaskularne bolesti

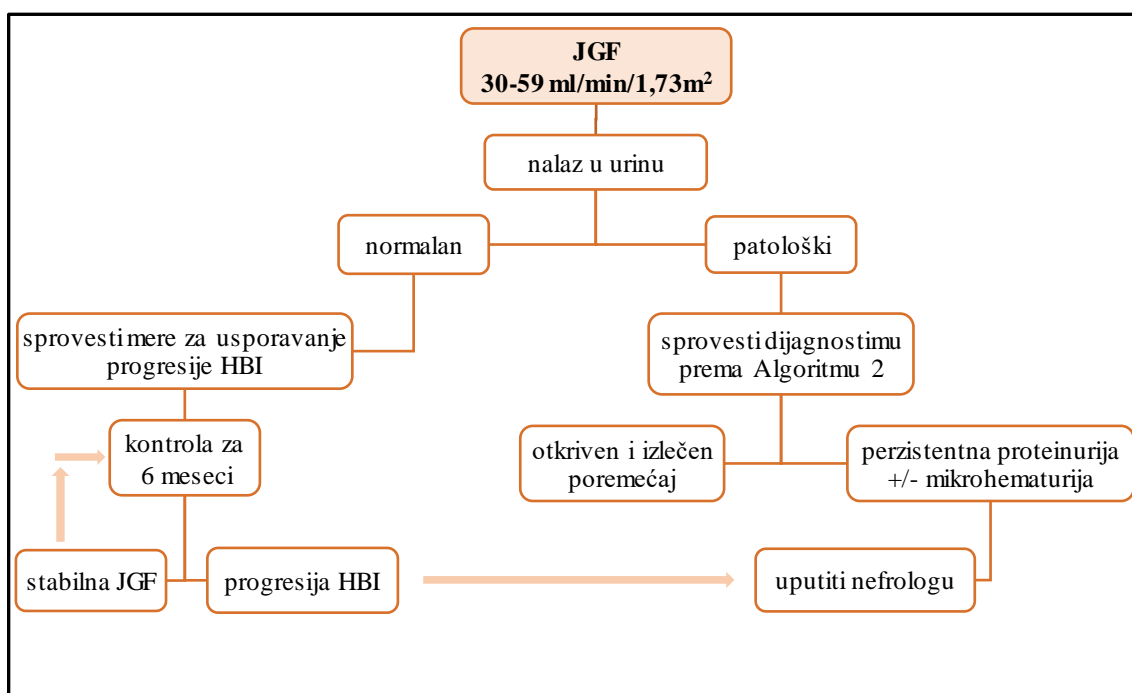
1.16. Postupak sa bolesnicima čija je GFR između 30 i 59 ml/min/1,73m²

GFR manja od 60 ml/min/1,73m² je jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze HBB, a to je istovremeno i granična vrednost hronične slabosti bubrega. Zbog toga svim bolesnicima sa ovim stepenom smanjenja GFR treba posvetiti posebnu pažnju. Najpre treba proveriti da li je neposredno pre određivanja GFR postojao neki od uslova koji mogu da dovedu do akutnog smanjenja GFR. To su:

- smanjenje zapremine ekstraćelijske tečnosti;
- rentgenska snimanja sa primenom intravenskih radiografskih kontrasta;
- nefrotoksični antibiotici (aminoglikozidi, amfotericin);
- nesteroidni antiinflamatorni lekovi;
- ACEI ili blokatori AT2R i
- opstrukcija mokraćnih puteva [5].

Ako se otkrije postojanje bilo kog od ovih faktora, potrebno je da se isključi njihovo dejstvo. Bolesnici sa opstrukcijom se upućuju urologu na dalje lečenje, a ostale treba dobro hidrirati i prekinuti primenu nefrotoksičnih sredstava.

Algoritam 1.16-1. prikazuje postupke za ispitivanje i lečenje bolesnika sa GFR od 30-59 ml/min/1,73m². Izbor mera zavisi od nalaza u mokraći. Ako pored smanjene GFR postoji proteinurija oko ili preko 1 g kreatinina ili se održava mikrohematurija, bolesnika treba uputiti nefrologu da bi se utvrdila priroda bolesti i sprovedo adekvatno lečenje.



Algoritam 1.16-1. Dijagnostički algoritam za bolesnike sa GFR 30-59 ml/min/1,73m² [60]
GFR- jačina glomerularne filtracije; HBI- hronična bubrežna insuficijencija

Kod svih bolesnika sa GFR manjom od 60 ml/min/1,73m² treba sprovesti mere za usporavanje progresije hronične slabosti bubrega pobrojane u *Tabeli 1.16.-1.* Ako se sprovedu sve ove mere i ako je GFR stabilna, nije neophodna konsultacija nefrologa. Međutim, bolesnika je potrebno uputiti nefrologu u slučajevima:

- ako je hipertenzija refraktarna i ne može da se postigne njena zadovoljavajuća regulacija;
- ako se ne postiže zadovoljavajuća regulacija dijabetesa;
- ako se GFR pogoršala od prethodne kontrole za više od 25%;
- ako kod bolesnika postoji anemija, da bi nefrolog procenio da li postoji indikacija za primenu agenasa stimulacije eritropoeze.

Lekar neće pogrešiti ako svakog bolesnika sa GFR manjom od 60 ml/min/1,73m² uputiti nefrologu da bi dobio potvrdu da li je sproveo adekvatno lečenje.

Tabela 1.16.-1. Mere za usporavanje progresije hronične bolesti bubrega [52]

- 1) uporno lečenje hipertenzije i održavanje ciljnog krvnog pritiska $\leq 130/80$ mmHg;
- 2) primena ACE i i/ili AT2R blokatora (kod bolesnika koji ne podnose ACEI ili se ne postiže zadovoljavajuća regulacija hipertenzije);
- 3) striktna kontrola glikemije kod bolesnika sa dijabetesom (HBA1c 6,5-7,0%);
- 4) ograničenje unosa belančevina ishranom u zavisnosti od stadijuma bolesti;
- 5) lečenje dislipidemije po potrebi;
- 6) lečenje anemije;
- 7) korekcija poremećaja kalcijuma i fosfora po potrebi;
- 8) smanjenje telesne težine kod bolesnika sa prekomernom telesnom težinom;
- 9) ograničenje unosa soli na manje od 100 mmol/dan;
- 10) izbegavanje nefrotoksičnih lekova (aminoglikozidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, jodna kontrastna sredstva);
- 11) doziranje svih lekova koji se izlučuju preko bubrega prema GFR;
- 12) prestanak pušenja;
- 13) ograničenje unosa alkohola na najviše 2 pića dnevno;
- 14) redovna fizička aktivnost i
- 15) redovne laboratorijske kontrole.

ACE - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; AT2R - blokatori angiotenzinskih receptora
HBA1C - glikozilirani hemoglobin; GFR - jačina glomerularne filtracije

Treba istaći da odluka o daljem ispitivanju i lečenju zavisi od starosti bolesnika. Poznato je da se GFR smanjuje sa starenjem [53] pa se među osobama starijim od 70 godina može otkriti GFR ispod 60 ml/min/1,73m² a da pri tom ne postoji nijedan drugi pokazatelj oboljenja bubrega. Te osobe ne treba automatski smatrati bolesnicima nego ih samo redovno pratiti i sprovoditi mere prevencije hronične bolesti bubrega [54]. Međutim, osobe starije od 70 godina koje imaju GFR između 30 i 59 ml/min/1,73m² uz proteinuriju i/ili mikrohematuriju, kao i one koje imaju GFR ispod 45 ml/min/1,73m² bez obzira na nalaz u mokraći, treba smatrati bolesnicima sa hroničnom slabošću bubrega i u konsultaciji sa nefrologom sprovesti odgovarajuće lečenje.

Laboratorijske kontrole bolesnika u trećem stadijumu hronične bolesti bubrega (30 i 59 ml/min/1,73m²) obuhvataju pregled:

jedanput u šest meseci:

- krvne slike;
- urina;

- glikoze i
- kreatina u serumu.

jedanput godišnje:

- kalijuma;
- kalcijuma i
- fosfora.

Kod bolesnika sa dijabetesom potrebno je tragati za drugim hroničnim komplikacijama dijabetesa i lečenje bolesnika sprovoditi timski.

1.17. Kontrola i lečenje bolesnika sa GFR manjom od 30 ml/min/1,73m²

Bolesnici sa GFR manjom od 30 ml/min/1,73m² leče se obavezno u saradnji sa nefrologom. U saradnji sa nefrologom sprovede se lečenje različitih metaboličkih i endokrinih poremećaja koji prate hroničnu slabost bubrega, a lečenje tih poremećaja istovremeno predstavlja i značajne mere za usporavanje progresije hronične slabosti bubrega (*Tabela 1.16.-1.*).

- Bolesniku se savetuje ograničen unos belančevina ishranom - 0,8 g/kg ili 0,6 g/kg telesne težine dnevno u zavisnosti od GFR i stanja nutritivne. U prilogu se nalazi tabela namirnica sa preporučenom dijetom od 40 g belančevina.
- U zavisnosti od poremećaja koncentracije kalcijuma i fosfora u serumu i vrednosti parathormona, nefrolog će pred dijetu propisati vezače fosfata i/ili metabolite vitamina D.
- Izbor vezivača fosfata se bazira ne samo na osnovu vrednosti fosfora u serumu već i na osnovu vrednosti kalcijuma kao i prisustva/odsustva kardiovaskularnih kalcifikacija što je sadržano u specifičnim vodičima koji obrađuju poremećaj metabolizma minerala [49].
 - Kod osoba sa hroničnom insuficijencijom bubrega i GFR manjom od 60 ml/min/1,73m² održavati koncentracije kalcijuma i fosfora u serumu u granicama normalnih vrednosti za datu laboratoriju.
 - Preporuka je da se lečenje vitaminom D, u cilju supresije povišenih koncentracija parathormona, započne tek kada se laboratorijski dokumentuje nedostatak vitamina.

- Savetuje se da se ne primenjuju bifosfonati u lečenju osoba sa GFR manjom od 30 ml/min/1,73m².
- Ako postoji anemija i isključe se drugi uzroci osim hronične slabosti bubrega, indikovana je primena preparata gvožđa i agensa stimulacije eritropoeze prema važećim vodičima. Terapija agensa stimulacije eritropoeze indikovana je kod bolesnika sa koncentracijom hemoglobina ispod 100 mg/l, a tokom terapije treba održavati ciljne vrednosti hemoglobina između 100 mg/l i 120 mg/l, koncentraciju feritina iznad 200 mg/ml i saturaciju transferina iznad 20%. Ako postoji deficit gvožđa, indikovana je primena peroralnih preparata gvožđa, a u slučaju da se ne postignu ciljne koncentracije feritina i saturacije transferina ili ako bolesnik ne podnosi peroralne preparate gvožđa, treba primeniti intravenske preparate [13].
- Kod bolesnika u četvrtom stadijumu hronične bolesti bubrega po potrebi će se korigovati i acidoza peroralnom primenom natrijum bikarbonata.
 - Peroralna nadoknada bikarbonata započinje se kod osoba sa koncentracijom bikarbonata u serumu manjom od 22 mmol/l sa ciljem da se njihova koncentracija održi iznad 22 mmol/l, osim ako nije kontraindikovano.
- U ovom stadijumu treba pažljivo dozirati sve lekove koji se izlučuju putem bubrega, a posebno nefrotoksične lekove (aminoglikozidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, radiografski kontrasti).
- Ako se primeti brzo smanjenje funkcije bubrega (smanjenje GFR više od 25% od prethodne kontrole) i pogoršanje hipertenzije, a posebno ako se pojave simptomi oboljenja donjih mokraćnih puteva, preporučuje se sonografski pregled bubrega.

1.18. Preporuka za kontrolu bolesnika koji se leče lekovima koji smanjuju sintezu ili dejstvo angiotenzina

Primena ACEI ili blokatora AT2R smatra se jednom od najvažnijih mera prevencije hronične bolesti bubrega kod osoba koje boluju od hipertenzije i dijabetesa, kao i veoma efikasna mere usporavanja napredovanja hronične bolesti bubrega. Ipak, primena ovih lekova zahteva i određenu obazrivost, ali to nikako ne znači da ove lekove treba izbegavati zbog njihovog mogućeg negativnog dejstva na funkciju bubrega. Vodič Velike Britanije [12] navodi preporuke kako postupati sa bolesnicima kod kojih se započinje

lečenje ACEI ili blokatorima AT2R ili kod kojih se povećava doza ovih lekova. U tim slučajevima treba:

- pre započinjanja lečenja ili pre povećanja doze ACEI ili blokatora AT2R izmeriti koncentraciju kreatinina i kalijuma u serumu;
- kontrolu kreatinina i kalijuma u serumu treba uraditi dve nedelje posle početka primene ili promene doze ovih lekova;
- ako se otkrije povećanje koncentracije kreatinina za >20% ili smanjenje GFR za >15% potrebno je ponoviti ove analize za dve nedelje;
- ako se potvrdi pogoršanje funkcije bubrega bolesnika treba uputiti nefrologu, a primenu ovih lekova obustaviti i zameniti drugim, antihipertenzivnim lekovima, dok se ne dobije mišljenje nefrologa;
- kontrolu kreatinina i kalijuma u serumu kod bolesnika koji se leče ACEI ili blokatorima AT2R treba uraditi i u slučajevima akutnih oboljenja koja bi mogla da dovedu do dehidracije, a takođe redovno jedanput godišnje;
- u slučaju hiperkalijemije (>6,0 mmol/l) treba prekinuti primenu svih nefrotoksičnih lekova (npr. nesteroidni antiinflamatorni lekovi), diuretika koji zadržavaju kalijum (amilorid, triamteren, spironolakton), a dozu diuretika Henlejeve petlje smanjiti ako ne postoje znacije kongestije.

Primena ove grupe lekova bliže je definisana postojećim preporukama (Tabela 1.18.-1).

Tabela 1.18-1. Preporuke za primenu ACEI blokatore angiotenzinskih receptora [55]

Terapijska mera	Nivo preporuke
bolesnicima sa hroničnim oboljenjem bubrega, dijabetes melitusom tip 1 i albuminurijom, uključiti ACEI nezavisno od krvnog pritiska	A
bolesnicima sa hroničnim oboljenjem bubrega, dijabetes melitusom tip 2 i albuminurijom, uključiti ACEI ili AT2R	A
ACEI ili AT2R su lekovi izbora u lečenju proteinurije kod bolesnika sa proteinurijom i hroničnim bubrežnim oboljenjem bez dijabetesa	A
ACEI ili AT2R se uključuju kod bolesnika sa hroničnim oboljenjem bubrega i proteinurijom većom od 50 mg/mmol kreatinina nezavisno od prisustva dijabetesa kako bise sprečilo napredovanje oboljenja	A
upotrebu blokatora kalcijumskih kanala treba razmotriti kod bolesnika kod kojih su ACEI ili AT2R kontraindikovani	A

ACEI - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; AT2R - blokatori angiotenzinskih receptora

1.19. Preporuka za doziranje potencijalno nefrotoksičnih lekova i radiografskih kontrasta koji sadrže jod

Primena lekova kod bolesnika sa rizikom za nastanak bolesti bubrega ili već dokazanom bolesti i slabosti bubrega zahteva pažljivo doziranje lekova koji se izlučuju putem bubrega, a posebno nefrotoksičnih lekova (aminoglikozidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, radiografski kontrasti). U *Tabeli 1.19.-1* dat je predlog smanjenja doza za najčešće primenjivane lekove u kliničkoj praksi [51,56].

Tabela 1.19.-1. Primena i doziranje lekova kod bolesnika sa HBB [56]

Lekovi	Oprez
1.Antihipertenzivi Antagonisti RAAS (ACE, AT2R, antagonisti aldosterona, direktni inhibitori renina) Beta blokatori Digoxin	<ul style="list-style-type: none"> izbegavati kod bolesnika sa sumnjom na stenozu ren. arterije manja početna doza kod osoba sa $GFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ kontrolisati GFR i serumski K sedam dana nakon uvođenja privremeno isključiti u toku infekcije, planiranog smicanja kontrastnim sredstvima, tokom većih hirurških intervencija ili pripreme za kolonoskopiju ne isključivati rutinski kod osoba sa $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ jer imaju nefroprotektivno dejstvo smanjiti dozu na pola kod osoba sa $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ smanjiti dozu prema koncentraciji leka u krvi
2.Analgetici Nesteroidni antiinflam. lekovi Opioidi	<ul style="list-style-type: none"> izbegavati kod osoba sa $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ne preporučuje se duža primena kod osoba sa $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ne treba kombinovati sa preparatom litijuma izbegavati kombinaciju sa inhibitorima RAAS smanjiti dozu kod osoba sa $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ oprez kod osoba sa $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$
3.Antimikrobni lekovi Penicilini Aminoglikozidi Makrolidi Fluorohinoloni Tetraciklini	<ul style="list-style-type: none"> u većoj dozi rizik od kristalurije kod osoba sa $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ neurotoksičnost kod primene benzion penicilina (max. doza 6 g/dan) smanjiti dozu ili povećati dozni interval kod osoba sa $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pratiti koncentraciju u krvi izbegavati druge nefrotoksične lekove (furosemid) smanjiti dozu do 50% kada je $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ smanjiti dozu do 50% kada je $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ mogu da pogoršaju uremiju, smanjiti dozu kada je $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Lekovi	Oprez
Antifungcidi	<ul style="list-style-type: none"> promeniti amfotericin B samo ako mora kod osoba sa $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ smanjiti dozu održavanja flukonazola za 50% kada je $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ smanjiti dozu flucitozina kada je $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$
4.Hipoglikemici Sulfonilureja Insulini Metformin	<ul style="list-style-type: none"> izbegavati preparate koji se uzlučuju putem bubrega (glyburide/glibenclamide) dozu preparata koji se metabolišu u jetri treba smanjiti kada je $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (gliclazide, gliquidone) delom se izlučuju mokraćom te je potrebno smanjiti dozu kada je $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ne preporučuje se kod osoba sa $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ oprezna primena kada je $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sigurniji kada je $GFR \geq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ obustaviti kod osoba čije je stanje naglo pogoršano
5.Hipolipemici Statini Fenofibrat	<ul style="list-style-type: none"> ne očekuje se toksičnost za dozu simvastatina od 20 mg/dan ili simvastatin 20 mg + ezetimide 10 mg/dan kod osoba sa $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ili na dijalizi kod osoba sa $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nije primećena veća toksičnost povećavaju koncentraciju kreatinina u serumu oko $15 \mu\text{mol/l}$
6.Hemoterapeutici Cistatin Malfalan Metotreksat	<ul style="list-style-type: none"> smanjiti dozu kada je $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ izbegavati kada je $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ smanjiti dozu kada je $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ smanjiti dozu kada je $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ izbegavati kada je $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$
7.Antikoagulansi Niskomolekularni heparin Verfarin	<ul style="list-style-type: none"> polovina doze kada je $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zameniti sa konvencionalnim heparinom, ili pratiti koncentraciju anti faktora Ha povećan rizik od krvavljenja kada je $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Koristiti niže doze i pažljivo kontrolisati kada je $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
8.Ostali Litijum	<ul style="list-style-type: none"> nefrotoksičan kontrolisati GFR i elektrolite 2 puta godišnje, povremeno češće ukoliko osoba nije dobro izbegavati istovremeno korišćenje nesteroidnih antiinflamatornih lekova održavati dobru hidrataciju posebno tokom dugih bolesti proceniti dobre strane lečenja

Antagonisti RAAS (ACE, AT2R, antagonisti aldosterona, direktni inhibitori renina);
GFR - jačina glomerularne filtracije

Prema KDIGO smernicama kliničke prakse za akutno oštećenje bubrega [57] preporučeno je da se kod svih bolesnika sa GFR ispod 60 ml/min/1,73 m² kojima je planirano snimanje kontrastnim sredstvima na bazi joda primeni sledeće:

- izoosmolarni jodni rastvori umesto visokoosmolarnih;
- najmanja moguća doza kontrastnog sredstva;
- obustava ostalih potencijalno nefrotoksičnih preparata;
- optimalna hidracija.

U Tabeli 1.19.-2 prikazana je priprema bolesnika sa rizikom ili već sniženom funkcijom bubrega za kontrastno snimanje. Svako povećanje kreatinina u serumu za 44 μmol/l ili 25% od bazalne vrednosti smatra se akutnim nefrotoksičnim dejstvom izazvanim dejstvom kontrasta, te se preporučuje kontrola GFR 48 do 96 h posle snimanja.

Tabela 1.19-2. Priprema bolesnika za snimanje kontrastom [58]

- | |
|---|
| <p>1) <u>Ograničena količina kontrasta:</u>
maksimalna doza = (5 ml x TT (kg)) / ckreatinin
bazično ista količina (u gramima) jednog kontrasta prema GFR u odnosu 1:1</p> <p>2) <u>Primena i.v. rastvora pre i posle intervencije:</u>
100-150 ml/h 0,9% NaCl 3 h pre i 6-8 h posle precudure ili
3 ml/kg/h natrijum bikarbonata 1 h pre i 1 ml/kg/h šest sati posle procedure
ili <i>N-acetylcysteine</i> (600 mg u četiri doze, početak 12 h pre procedure)
ili skorbinska kiselina</p> |
|---|

TT - telesna težina

1.20. Indikacije za hitno upućivanje bolesnika nefrologu

U objavljenim vodičima se navodi u kom stadijumu hronične bolesti bubrega treba uputiti bolesnika nefrologu i nastaviti dalje lečenje putem saradnje nefrologa i ordinirajućeg lekara opšte medicine. Kod osoba sa relativno stabilnom bubrežnom insuficijencijom (smanjenje GFR manje od 5 ml/min/1,73 m²/godishnje), predloženo vreme upućivanja bolesnika nefrologu (*Tabela 1.20.-1*) zavisno je od kategorije rizika zasnovanog na verovatnoći budućeg ishoda bubrežne bolesti (akutna, hronična slabost i terminalna slabost bubrega) ili kardiovaskularnih komplikacija (opšti i kardiovaskularni ishod bolesnika) [59]. Iz grafikona se vidi da je rizik veći što je GFR niža i albuminurija viša. Kategorije rizika određene kombinacijom GFR i kategorija albuminurije definisane su na osnovu rezultata meta analize koja je obuhvatila 1.555.332 učesnika iz opšte populacije,

one sa rizikom za nastanak bolesti bubrega i sa postojećim bolestima bubrega. Cilj klasifikacije prikazane u *Tabela 1.20.-1* je bio da se bolesti bubrega otkriju što ranije i da se predvidi relativni rizik za razvoj bubrežne insuficijencije ili kardiovaskularnih komplikacija. Grupe rizika su označene bojama: zeleno=bez rizika, žuto=umereni, narandžasto= visok rizik, crveno= vrlo visok rizik za pomenute ishode bolesnika [60].

				Kategorije albuminurije mg/g u Kr (mg/mmol u Kr)		
				A1	A2	A3
				normalna do povišena	umereno povišena	veoma visoka
				10 - 29 (< 3)	30 - 299 (3 - 29)	> 300 (> 30)
GFR stadijumi ml/min/1,73m²	G1	visoka	≥ 90		monitoring	nefrolog
	G2	blago snižena	60 - 89		monitoring	nefrolog
	G3a	umereno do srednje snižena	45 - 59	monitoring	monitoring	nefrolog
	G3b	umereno do teško snižena	30 - 44	monitoring	monitoring	nefrolog
	G4	teško snižena	15 - 29	nefrolog	nefrolog	nefrolog
	G5	tearminalna bubrežna slabost	< 15	nefrolog	nefrolog	nefrolog

***Tabela 1.20.-1. Odluka o upućivanju bolesnika nefrologu
zasnovana na određivanju GFR i albuminurije [59]
GFR - jačina glomerularne filtracije***

Kod osoba sa povišenim rizikom za nastanak hronične bubrežne slabosti, kao što su dijabetičari, smanjenje GFR može da bude znatno brže, te se kod ovih bolesnika savetuje ranije upućivanje nefrologu.

Vodič Velike Britanije navodi stanja u kojima je potrebno da se bolesnik hitno uputi na pregled nefrologa [12]. Koristeći ove preporuke savetujemo da se hitno upute nefrologu bolesnici u sledećim situacijama:

- sumnja na akutnu slabost bubrega;
- naglo pogoršanje funkcije bubrega (porast koncentracije kreatinina u serumu za više od 20% od prethodne kontrole);
- novootkriveni bolesnici sa GFR ispod 30 ml/min/1,73 m²;
- pogoršanje ili maligna faza hipertenzije;
- hiperkalijemija (>7,0 mmol/l);

- nefrotski sindrom;
- proteinurija sa hematurijom;
- dijabetes sa proteinurijom, a bez dijabetesne retinopatije i
- rekurentni edem pluća, a naročito ako je praćen pogoršanjem GFR.

Kada se bolesnik upućuje nefrologu potrebno je da se dostave sledeći podaci:

- podaci o početku, toku bolesti i primenjenom lečenju;
- podaci o krvnom pritisku;
- rezultati prethodnih merenja koncentracije kreatinina u serumu i
- rezultati pregleda mokraće, a ako postoje podaci o proteinuriji.

1.21. Akutna povreda bubrega i kardiohirurgija

Studija koju su sproveli *Santiago Garcio* i saradnici (2012) pokazuje da je incidenca AKI nakon srčane hirurgije iznosila je 40,2%. U univarijantnoj analizi faktori koji su bili značajno povezani sa razvojem AKI uključuju starost, kombinovanu (valvularnu hirurgiju i koronarnu hirurgiju - CABG) u poređenju sa izolovanom CABG, prisustvo dijabetesa, hronična srčana insuficijencija ili preoperativne neurološke bolesti, upotreba ACEI/ARB, hitna hirurgija, operacije na pumpi, hipotenzija tokom operacije, korišćenje vazopresora i postoperativna hipotenzija.

Akutna povreda bubrega je veoma rasprostranjena i česta komplikacija nakon kardiohirurgije. Kod 30% kardiohirurških pacijenata razvije se akutna povreda bubrega. Dijaliza je potrebna u približno 1-2% pacijenata [60]. Neki od faktora rizika, kao i faktori komorbiditeta (dijabetes, ranija bolest bubrega, disfunkcija leve komore) su jasno povezani sa razvojem bubrežne slabosti. Takođe je važno i prisustvo intraaortne balon pumpe i trajanje kardiopulmunalnog bajpasa za razvoj bubrežne slabosti. Razvoj akutne bubrežne slabosti u kardiohirurgiji je ćelijska ishemija koja rezultira epitelnim i vaskularnim endotelnim povredama. Glomerularna filtracija se održava dok arterijski krvni pritisak ne padne ispod 80 mmHg, što doprinosi hemodinamskoj nestabilnosti.

Pacijenti sa postojećim komorbiditetima, poodmaklim godinama života, aterosklerozom, hroničnom hipertenzijom, imaju oštećenu autoregulaciju bubrega. Takođe, izvesni lekovi utiču na autoregulaciju bubrega (NSAIL, ACE inhibitori, AT blokatori i kontrasna sredstva), kao i proinflamatorna stanja. Funkcija bubrega može da se pogorša i kada je

arterijski krvni pritisak u okviru normale. Ishemija bubrega može biti izazvana proinflamatornim događajima uključujući operativne traume. Sve to može da uzrokuje hemodinamsku nestabilnost koja se odražava na bubrežnu funkciju.

Bubreg generalno može tolerisati hipoperfuziju dosta dobro. Ali, anemija i transfuzija eritrocita, mogu dodatno narušiti i kompromitovati funkciju bubrega.

Preoperativni prediktori za AKI su: starost, dijabetes melitus, pušački staž i vrednost serumskog kreatinina. Intraoperativni prediktori su: inotropni lekovi, transfuzija eritrocita i ekstrakorporalna cirkulacija, a postoperativni prediktori su: primena vazokonstriktora, inotropa, diuretika, antiaritmika i transfuzija eritrocita.

Perioperativna anemija u kardiohirurgiji je povezana sa raznim nepovoljnim ishodima uključujući i bubrežnu slabost. Naime, kod anemije se umanjuje dostava kiseonika u bubrege, posebno kada su bubrezi već oštećeni. Anemija umanjuje hemostazu jer je trombocitna funkcija takođe zavisna od koncentracije hemoglobina. Transfuzija može narušiti dotok kiseonika u tkiva, može izazvati proinflamatorno stanje, pogoršati oksidacioni stres.

Udaljena ishemijska optimizacija (*Remote ischemic preconditioning*) povećava uspeh kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom i usporava progresiju bubrežne bolesti, te je povezana sa razvojem AKI gde održavanje glomerularne filtracije zahteva referentnu arteriolarnu konstrikciju koju blokira ACEI ili ARB. ACEI i ARB su povezani sa AKI u različitim kliničkim situacijama kao što su dijabetes i hronična srčana slabost i kod pacijenata sa dijalizom i povraćanjem.

U zavisnosti od definicije postoperativni AKI se javlja kod 3-30% pacijenata [61]. Prognoza za ove pacijente je skromna. Sa povećanim rizikom od smrtnosti preko 60% u poređenju sa ukupnom stopom mortaliteta od 2-8% nakon srčane hirurgije. Čak i mala povećanja serumskog kreatinina posle srčane hirurgije su primećena kao povezane sa značajnim poremećajem smrtnosti od 30 dana.

Intraoperativna transfuzija je prepoznata kao prediktor za AKI u našoj studiji. Morfološke i biohemijske promene u toku skladištenja krvnih derivata su predložene da promovišu proinflamatorno stanje i narušavaju dopremanje kiseonika tkivu i pogoršavaju oksidativni stres tkiva zbog slobodnog gvožđa što je u stvari faktor rizika za nastanak AKI kod

osetljivih bolesnika. Neke studije sugerišu da je svaka jedinica perioperativne transfuzije krvi značajno povezana sa povećanjem rizika od AKI (10-20% nakon operacije srca).

AKI je uzrokovan raznim faktorima uključujući nefrotoksine, hipoksiju, mehaničku traumu, upalu, kardiopulmunalni bajpas i hemodinamsku nestabilnost, a na njega može uticati izbor lekova i vazoaktivnih sredstava kao i strategija transfuzije. Aterosklerotični embolusi pogoršavaju neadekvatnu isporuku kiseonika i posebno su problematični tokom aortne kanulacije i manipulacije aortne. Preoperativni demografski faktori rizika koji su povezani sa razvojem AKI nakon srčane hirurgije uključuje već postojeću bolest bubrega smanjena funkcija leve komore, hronična opstruktivna plućna bolest, dijabetes, starije godine i žene.

Smanjeno izlučivanje urina smatra se delom stresnog odgovora na operaciju. Upotreba intravenoznog kontrasta pre operacije srca izgleda da povećava učestalost AKI i dovelo je do stavova koji preporučuju odlaganje operacije u vremenskom periodu nakon primene kontrasta. Upotreba inotropa i postoperativna hemodinamska nestabilnost su dva poznata faktora rizika za razvoj AKI posle srčane hirurgije. Pojedina prospektivna randomizovana kontrolisana ispitivanja ukazuju na značaj održavanja srednjeg arterijskog pritiska kod bubrežnih pacijenata tokom kardiohirurških operacija [61]. Od vrednosti brzine glomerularne filtracije pre operacije kao i serumskih albumina i hemoglobina, kao i nivoa volumena urina pre operacije i plasiranja intraaortne balon pumpe tokom operacije postoji rizik od razvoja AKI koji zahteva dijalizu.

Najjednostavnija strategija za srečavanje AKI je izbegavanje nefrotoksina. Nekoliko klasa nefrotoksina se najčešće koristi u preoperativnom tretmanu pacijenata koji se podvrgavaju kardiohirurgiji, uključujući antibiotike (cefalosporini, vankomicin i aminoglikozidi) koji su pokazali nefrotoksični potencijal, NSAID (uključujući aspirin i intravenski kontrasni agensi). Sa sigurnošću se ne može utvrditi da su albumin i manitol povezani sa povećanim rizikom za razvoj AKI tokom operacije srca.

N-acetil cistein koji ima antiinflamatorne efekte i za koji je dokazano da blokira oksidativni stres, koristi se za modifikaciju inflamatornog odgovora na kardiopulmonalni bajpas kod pacijenata koji se podvrgavaju kardiohirurgiji kao i za prevenciju CIN.

Pojedini retrospektivni izvori sugerišu da perioperativna upotreba derivata hidroksimetil koenzim reduktaze (statini) smanjuje rizik od AKI posle srčane hirurgije [58,62]. Ostali farmakološki agensi koji su korišćeni u pokušaju da poboljšaju AKI uključuju teofilin, pentoksifilin i diltiazem.

Natrijum bikarbonat se zagovara kao potencijalno bubrežno zaštitno sredstvo. Za AKI ne postoje aktivni i fokusirani terapijski modaliteti zbog čega je pažnja kliničara na prevenciji - preoperativno odlaganje operacije 24-48h nakon izlaganja kontrastu. Potrebno je isključiti inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima, izuzev onih koji se metabolišu kroz jetru. Adekvatno kontrolisati glikemiju kod pacijenata sa dijabetesom (ili $HbA1c < 7\%$) intraoperativno i uspostaviti kraće trajanje ekstrakorporalne cirkulacije.

Duže vreme ekstrakorporalne cirkulacije je povezano sa većim rizikom od razvoja AKI što zauzvrat ima značajan efekat na ukupnu smrtnost što je navedeno u pojedinačnim studijama. Gojaznost je faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, dijabetes melitus i hroničnu bolest bubrega.

Za kliničare ova znanja i preventivne preporuke sugerišu da izbor između jodikanola i tipova niskoosmolarnog kontrasta neće imati klinički značajan uticaj na rizik od nastanka CIN. Najveće smanjenje incidence CIN primećeno je sa N-acetil cisteinom u fiziološkom rastvoru kod pacijenata koji primaju niskoosmolarno kontrastno sredstvo sa statinima.

Još uvek su potrebna dodatna istraživanja u cilju utvrđivanja smanjenja CIN, odnosno da se definišu kontrastna sredstva kod kojih bi pacijenti imali koristi od upotrebe N-acetil cisteina i statina.

Preoperativna upotreba ACEI/ARB je značajno povezana sa povećanim rizikom za AKI postoperativno u različitim multivarijantnim logističkim regresionim modelima.

ACEI/ARB su jedna od najčešće korišćenih klasa antihipertenzivnih lekova. Koriste se i za upravljanje hronična srčana slabost i dijabetičnim i nedijabetičnim nefropatijama. Iako ACEI terapija obično poboljšava bubrežni protok krvi i izlučivanje natrijuma u hroničnoj srčanoj slabosti i smanjuje brzinu progresivne povrede bubrega kod hronične bubrežne bolesti, njegova upotreba može biti povezana sindromom "funkcionalne renalne insuficijencije" ili hiperkalijemije.

AKI se javlja kada pritisak renalne perfuzije ne može biti održan zbog značajnog smanjenja srednjeg arterijskog pritiska ili kad je GFR visoko zavistan od angiotenzina. *Conson* i saradnici [63] i *Licker* i saradnici [64] su proučavali efekat akutne primene ACEI profilaktički kod bolesnika sa CABG i aortnom hirurgijom i povezali da se klirens kreatinina održava u kratkom vremenskom periodu među pacijentima koji su primili ACEI u poređenju sa pacijentima koji su primili placebo. U postoperativnom periodu treba izbegavati AC inhibitore jer dugotrajna inhibicija angiotenzin konvertujućeg enzima povezana je sa postoperativnim AKI.

Devbhandari i saradnici su istraživali stav kardiovaskularnih hirurga u Velikoj Britaniji o nastavku ACEi pre operacije srca [65]. Oni su otkrili da 35% hirurga smatra da ACEI treba zadržati pre operacije, a 65% nije smatralo da ACEI treba zadržati. Nekoliko studija pokazuje efikasnost kratkoročnih, visokih doza statina u smanjenu incidence CIN kod pacijenata podvrgnutih koronarografiji.

Novi biomarkeri kao što je likokalin povezan sa neutrofilnom gelatinazom i cistatin C koreliraju se sa trajanjem i težinom AKI i trajanjem boravka u JIN nakon kardiohirurške operacije odraslih i dokazani su kao nezavisni prediktori AKI, pri tom superiorniji od nekonvencionalnih biomarkera. Međutim, zahvaljujući svojoj dostupnosti i širokoj upotrebi, kreatinin nastavlja da bude prihvaćeniji alat za AKI dijagnozu širom sveta.

Hiperlaktēmija u ICU je povezana sa povećanim mortalitetom i češće je kada je prisutna bubrežna isuficijencija. Ukoliko posle operacije u prvih 10h doalazi do progresivnog porasta laktata, postoperativna smrtnost nakon operacije se povećava.

Tokom koronarne hirurgije bubrezi mogu patiti od neravnoteže između snabdevanja kiseonikom i potreba za kiseonikom što dovodi do neadekvatne isporuke kiseonika koji je povezan sa posledičnom proizvodnjom laktata. Pored toga isporuka kiseonika zavisi od odgovarajućeg nivoa hemoglobina što je u skladu sa zaključkom da je hemoglobin pre operacije povezan sa AKI. Prethodne studije su pokazale da su: preoperativna anemija, hemodilucija i perioperativna transfuzija crvenih krvnih ćelija povezane sa AKI. AKI može biti smanjen ako se intraoperativno tokom CABG izbegavaju transfuzije sa nivoa hemoglobina preko 8,0 g/L.

Postoperativna upotreba norepinefrina kod pacijenata nakon kardijalne hirurgije kao i postoperativna upotreba vazoaktivnih lekova je povezana sa povećanim rizikom za

nastanak AKI. Hipoalbuminemija je, takođe, povećala rizik od infekcije kod kardiohirurških pacijenata što je veoma važan faktor rizika za mortalitet posle kardiohirurške operacije [34,38].

Sepsa može izazvati srčanu disfunkciju koja je povezana sa AKI i mortalitetom nakon srčane hirurgije.

Periferna vaskularna bolest dovodi do endotelne disfunkcije koja je povezana sa bubrežnom insuficijencijom i doprinosi povećanoj kardiovaskularnoj smrtnosti.

Nefropatija izazvana kontrastom je glavni neželjeni efekat intravaskularnog davanja jodiranog kontrastnog medija. Da bi se sprečio CIN tokom prethodnih godina uvedeno je više smernica koje se zasnivaju na identifikaciji pacijenata sa rizikom od CIN-a pre intavenske jodirane kontrasne primene i lečenja ovih pacijenata. Prethodno postojanje bolesti bubrega smatra se najvažnijim rizikom za CIN. Ostali faktori rizika navedeni u literaturi su: starost preko 60, odnosno 75 godina, hipertenzija, dijabetes mellitus, upotreba nefrotoksičnih lekova, urološka ili nefrološka istorija, kardiovaskularna oboljenja, kongestivna srčana insuficijencija, anemija i aktivna maligna oboljenja.

Studija koju su proveli *Piccinni* i saradnici [31] pokazuje da broj merenja GFR radi otkrivanja predstojeće bubrežne bolesti može biti smanjen kod pacijenata koji su podvrgnuti intravenskoj kompjuterizovanoj tomografiji.

Preoperativni faktori su bili starost, NYHA klasa, hipertenzija, preoperativni kreatinin, periferna vaskularna bolest, bolest respiratornog sistema, dijabetes mellitus, cerebrovaskularne bolesti.

Intraoperativni faktori su bili: trajanje ekstrakorporalne cirkulacije, upotreba intraaortne balon pumpe, vrsta operacije. Postoperativni faktori bili su infekcija, reoperacija, hitna hirurgija i nizak minutni volumen srca.

Sistolna funkcija miokarda leve komore, BMI, akutni infarkt miokarda, vrsta operacije i kongestivna srčana insuficijencija nisu bili apsolutno povezani sa AKI. Najčešći uzrok AKI je povezan sa infekcijom. Groznica je bila najčešći simptom i uobičajene laboratorijske abnormalnosti uključivale su anemiju (70%), hiperkalemija i proteinemija (29%). Smrtnost u ovoj studiji bila je 9%. Konzervativni terapiju je dobilo 73%, a 27%

je prošlo kroz dijalizu. RIFLE (rizik, povreda, neuspeh, gubitak funkcije bubrega i završni stadijum bubrežne insuficijencije) klasifikacije akutne povrede bubrega (AKI) nedavno je modifikovana od strane mreže za akutne povrede bubrega (AKIN). Dva sistema definicije se razlikuju po nekoliko aspekata i nije jasno definisano koji ima bolju kliničku tačnost [68].

Razmatranje ograničenja oba definiciona seta AKI-a dovelo je do predloga da se da prednost primeni kriterijuma RIFLE kod pacijenata koji prolaze kroz kardiohirurgiju.

Prethodne opservacione i male postoperativne randomizovane studije sugerišu da inhibitori enzima 3-hidroksi -3 metilglutaril-CoA reduktaze mogu smanjiti incidenciju kontrastom indukovane nefropatije.

Značajno smanjenje CIN primećeno je kada je korišćena farmakološka intervencija sa statinima. U ovoj meta-analizi prospektivnih kontrolisanih studija pronašli smo statistički značajno smanjenje CIN incidencije kod pacijenata sa povišenim dozama statina pre procedure.

Patogeneza kontrastne nefropatije nije u potpunosti razjašnjena. Za razvoj kontrastne nefropatije bitan je poremećaj bubrežne hemodinamike koji dovodi do ishemijskog oštećenja bubrega i direktnog toksičnog efekta na tubule uz stvaranje slobodnih radikala i smanjenje aktivnosti azot oksida, a samim tim i hipoksijom bubrežne srži. Poremećena je i mikrocirkulacija i povećana potrošnja kiseonika u bubrežnoj srži. Smanjena oksigenacija u bubrežnoj srži koja je posledica primene kontrastnog sredstva dovodi do oštećenja i disfunkcije endotela na zidu arterija uz oslobađanje upalnih citokina i aktivaciju upalnih molekularnih mehanizama [44,69].

Lečenje kontrastne nefropatije i teške AKI uzrokovane primenom jednog kontrastnog sredstva ne razlikuje se od lečenja akutne bubrežne slabosti. Smrtnost bolesnika sa kontrastnom nefropatijom viša je u poređenju sa bolesnicima koji nisu razvili kontrastom indukovanu nefropatiju.

U studiji koju su sproveli *Tepel M* i saradnici [67] smrtnost je iznosila 34% u poređenju sa bolesnicima u kontrolnoj grupi u kojoj je smrtnost bila 7%. Bolnička smrtnost veća je kod bolesnika koji zahtevaju lečenje dijalizom.

Kardiohirurški zahvati su najčešći hirurški zahvati jer se u svetu godišnje operiše više od 2 miliona ljudi. Bolesnici sa normalnom bubrežnom funkcijom koji su podvrgnuti elektivnom kardiohirurškom zahvatu, ako je sam tok operacije prošao bez komplikacija, imaju veoma mali rizik za razvoj postoperativnog bubrežnog popuštanja. Bolesnici koji su pre operacije imali CIN i druge komorbiditete usko su povezani sa bubrežnim popuštanjem i imaju znatno veći rizik za postoperativni nastanak akutizacije hronične bubrežne bolesti ili razvoj akutne bubrežne insuficijencije. Akutno oštećenje bubrega još uvek je najčešća i najteža komplikacija kardiohirurških zahvata i drugi je najčešći uzrok akutne bubrežne insuficijencije u jedinicama intenzivne nege.

Svi ovi faktori mogu dovesti do endotelne disfunkcije inflamatornog odgovora i oštećenja tubularnih ćelija. AKI posle srčane hirurgije može se klasifikovati kao oblik kardioresalnog sindroma tipa I, dvosmerno stanje koje održava nagli pad bubrežne funkcije sekundarne za akutnu srčanu bolest ili procedure. Podaci pokazuju da je 38,7% pacijenata koji su podvrgnuti hirurgiji mitralnog zaliska imalo AKI. Ovi pacijenti su češće imali dilatativne kardiomiopatije i niže EF što bi moglo dovesti do bubrežne hipoperfuzije i višeg osnovnog kreatinina. AKI grupa je pokazala veće stope DM i hipoperfuzije što su faktori rizika za akutno bubrežno oboljenje. Grupa AKI je pokazala niže nivoe albumina i hemoglobina, što ukazuje na prisustvo neuhranjenosti zbog srčane insuficijencije. Ustanovili smo da pacijenti sa AKI imaju veće LVESV i LVEDV u ehokardiografiji.

Iako ni jedna publikacija nije razmatrala povezanost između LVESV i bubrežne disfunkcije, čini se da povezanost između hronične disfunkcije leve komore označena sa većim LVESV i funkcije bubrega može biti razumna.

Procena bubrežne insuficijencije u odnosu na preporuke Udruženja torakalnih hirurga jeste tačniji prediktor postoperativne faze II i III AKI [69]. Predloženo je da buduća istraživanja biomarkera ispituju lipokaline povezane sa neutrofilnom gelatinazom kod bolesnika sa rezultatom bubrežne insuficijencije.

Buduće studije takođe bi mogle istražiti kombinaciju preoperativnih modela rizika i postoperativnih AKI biomarkera kako bi se poboljšala tačnost predviđenja za buduće kliničko upravljanje AKI. Verovatnoća razvoja AKI se povećava sa godinama. Pacijenti koji su primljeni na ICU bez respiratorne ili kardiovaskularne insuficijencije imaju značajnu verovatnoću da razviju AKI. Iako je preživljavanje kod pacijenata sa niskim

rizikom bolji nego kod visokorizičnih pacijenata, relativni porast mortaliteta koji je povezan sa AKI je zapravo veći kod pacijenata sa niskim rizikom.

Administracija profilaktičkih glukokortiko steroida predložena je kao strategija za smanjenje postoperativnog AKI i drugih neželjenih događaja posle kardiohirurgije.

U poređenju sa placebo intraoperativni deksametazon je izgleda smanjio pojavu teških oblika AKI nakon srčane hirurgije kod onih sa naprednim stadijumom hronične bubrežne insuficijencije ($GFR < 15 \text{ ml/min}$ ili $1,73 \text{ m}^2$).

Kardiohirurška operacija rezultira sindromom postoperativnog sistemskog inflamatornog odgovora zbog različitih faktora, uključujući hiruršku traumu, ekstrakorporalnu cirkulaciju, hipoperfuziju tkiva, hemolizu, hemodiluciju, transfuziju krvi i hipotermiju.

Veruje se da inflamacija igra ključnu ulogu u patofiziologiji AKI posle srčane hirurgije kod bolesnika sa HBI. Nekoliko proinflamatornih puteva se aktiviraju tokom HBI i mogu dovesti do ekstrasvazacije leukocita, peroksidacije lipida, bubrežne medularne kongestije i povrede tubularnih ćelija. Predložene su višestruke strategije za ublažavanje inflamatornog odgovora nakon srčane hirurgije sa HBI uključujući i upotrebu kortikosteroida. Do sada je efekat glukokortikoida na AKI nakon srčane hirurgije ocenjen kao primarni ishod u 14 randomizovanih korelisanih studija od kojih je najveća uključivala 216 pacijenata.

U stratifikovanim analizama prema bazičnim GFR vrednostima, potencijalni zaštitni efekat deksametazona u odnosu na placebo najizraženiji je kod onih sa najvećim smanjenjem GFR-a. Kod 102 pacijenta sa početnim GFR manjim od 10 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ došlo je do razvoja AKI kod 3 pacijenta (7,0%) u grupi sa deksametazon i kod 14 pacijenata (23,7%) u placebo grupi [67]. Kardiohirurška operacija indukuje brzo i snažno povećanje nivoa cirkulišućih proinflamatornih citokina kao što su IL-6, TNF. Ovi proinflamatorni citokini izazivaju aktiviranje zapaljenskih ćelija endotela u peritubularnim kapilarima spoljne medule, što dovodi do hipoksičnog oštećenja proksimalnog tubula [53,68].

Glukokortikoidi verovatno će ometati ovaj proces putem direktnog transpozicionog regulisanih ciljnih gena uključujući regulaciju inflamatornih citokina kao što je lipokortin 1 i smanjenja regulatornih citokina putem inhibicije NF.

Glukokortikoidi mogu takođe vršiti renoprotektivne efekte nakon srčane hirurgije putem smanjenja toksičnosti posredovane hemolizom i gvoždem. Tokom kardiopulmunalnog bajpasa, krv je izložena veštačkim površinama što dovodi do lize ćelija i oslobađanja slobodnog hemoglobina u cirkulaciji. Slobodni hemoglobin se uklanja iz cirkulacije putem vezivanja na CD163 receptor za čišćenje ne ćelijskoj površini monocita i makrofaga koji regulišu glukokortikoidi u više ćelijskih linija.

Prema tome poboljšano uklanjanje slobodnog hemoglobina preko regularnog CD163 predstavlja biološki pouzdan put kroz koji glukokortikoidi mogu smanjiti incidencu AKI povezanu sa kardiopulmonalnim bajpasom [67].

Nakon AKI, upalni procesi, oksidativni stres i prekomerno deponovanje ekstraselularnog matriksa su molekularni događaji koji na kraju dovode do bubrežne bolesti krajnjeg stadijuma. Uprkos brojnim poboljšanjima potporne terapije, mortalitet i morbiditet među pacijentima i dalje su visoki. Brojni dokazi modela na životinjama pokazali su sposobnost mezenhimalnih matičnih ćelija da obave funkciju bubrega nakon indukovane povrede bubrega. Nakon infuzije, mezenhimalne matične ćelije se ugrađuju u povređeno tkivo i otpuštaju rastvorljive faktore i mikroserije koje promovišu preživljavanje ćelija i popravku tkiva. Zaista, glavni mehanizam delovanja mezenhimalnih matičnih ćelija u regeneraciji tkiva su parakrine, endokrine sekrecije bioaktivnih molekula.

Mezenhimalne matične ćelije mogu biti izolovane iz nekoliko tkiva, uključujući koštanu srž, masno tkivo i krvni. Takođe su opisani postupci predtretmana za poboljšanje funkcije mezenhimalne matične ćelije i njihove parakrine funkcije.

Iskustva i sve veća upotreba mezenhimalnih matičnih ćelija pre ili posle transplantacije bubrega pruža važne predloge za primenu drugih kliničkih protokola kod mezenhimalnih matičnih ćelija u akutnoj povredi bubrega [69]. Na osnovu obećavajućih preliminarnih rezultata u modelima životinja u toku predkliničkih studija mezenhimalne matične ćelije i njihovi derivati predstavljaju potencijalnu terapijsku intervenciju za lečenje AKI.

Za statine se pokazalo da poseduju pleiotropske efekte (antioksidativno, antiinflamatorno i antritrombotično svojstvo), a njihovi efekti na CIN su ocenjeni u nekoliko studija sa suprotstavljenim rezultatima.

Ova meta-analiza pokazala je da kod pacijenata koji prolaze kroz koronarnu angiografiju (perkutanu intervenciju), upotreba kratkotrajnih statina smanjuje incidencu CIN-a pa se preporučuje kod pacijenata sa niskim nivoom LDL holesterola [70].

Kontrastom indukovana nefropatija je jedna od najvažnijih komplikacija angiografije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću ili dijabetes melitusom. Sprečavanje CIN-a može smanjiti terapijske troškove i boravak u bolnici. Standardna hidratacija i N-acetil cistein i atorvastatin (80 mg) su smanjili učestanost CIN-a, a ovaj režim je bio efikasniji nego režim hidratacije i n-acetil cistein (bez atorvastatina) u smanjenju CIN-a. Shodno tome, razumno je da se atorvastatin prepisuje pre angiografije kod visokorizičnih pacijenata. Do danas je bilo 14 prospektivnih randomiziranih studija u vezi sa efikasnošću statina kod pacijenata. Većina ovih studija i tri nedavne meta-analize zaključile su da se statini trebaju koristiti za ovu svrhu čak i kod pacijenata sa smanjenim nivoom lipoproteina niske gustine.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji su bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji ili intervenciji, nije došlo do pogoršanja EF, ali je srčana insuficijencija povezana sa povećanim rizikom od CIN. Hitan PCI je bio značajno i nezavisno povezan sa rizikom od CIN.

Urođena srčana funkcija doprinosi hemodinamskoj nestabilnosti što smanjuje efektivni bubrežni tok krvi što dovodi do aktiviranja reninangiotenzina, aktivinija simpatičkog nervnog sistema i povećanja zapaljenskih faktora i nivoa radikala, kiseonika što doprinosi razvoju kontrastom indukovane nefropatije.

Sa širokim upotrebom kontrastnih medija CIN je postao treći preovladavajući uzrok svake hospitalne insuficijencije bubrega što predstavlja 10%. Dalje, prijavljen je razvoj CIN-a kako bi produžio hospitalizaciju i povećao morbiditet i mortalitet.

Pravi patofiziološki mehanizam CIN-a ostaje nejasan, ali neke studije pokazale su da je patogeneza CIN-a povezana sa efektom toksičnosti kontrastnog medija na tubularne epitelne ćelije zbog apoptoze, poremećaja intrarenalne hemodinamike i medularne hipoksije. Zbog toga je važno sveobuhvatno proceniti rizik od CIN pre administracije kontrastnog medija i preduzimati preventivne mere.

Hronična bolest bubrega i dijabetes su najvažniji faktori rizika za CIN. Starost od preko 70 godina, dehidracija, kongestivna srčana insuficijencija, anemija, zapremina i tip kontrastnog medija istovremene primene nefrotoksičnih lekova su bili potencijalni faktori rizika.

Inflamatorni citokini kao što su IL-1 i IL-6 su prijavljeni kao medijatori u razvoju hiponatrijemije. Inflamacija je povezana sa oštećenom funkcijom bubrega. Pored toga neki članci su pokazali da hiponatremija može biti surogatni marker, a ozbiljnost određenih patologija kao što su srčana insuficijencija, pneumonija i bolesti jetre što može promovisati razvoj CIN-a tako da su pacijenti sa nižim natrijumom u plazmi osetljiviji na CIN nakon izlaganja kontrastnom mediju.

Tako nivoi uree u krvi pružaju efikasan način procene volumena cirkulacije i igraju važnu ulogu u predviđanju CIN-a. Hiperholestorelemija, hipergliceridemija ili nizak HDL povećaće rizik za CIN. Takvi lipidni faktori u krvi rezultiraju smanjenjem proizvodnje azotoksida i povećanjem oksidativnog stresa i upale u bubregu. Povišeni INR može izazvati krvarenje u glomerulima, a crvena krvna zrnca mogu zapušiti tubule. Sve u svemu, hidracija sa natrijum bikarbonatom može znatno smanjiti CIN i dužinu boravka u bolnici u poređenju sa natrijum hloridom. Pored toga n-acetil cistein koji je dodat kao dodatak natrijum bikarbonatu može povećati profilaktički efekat protiv nefropatije. Antioksidanti kao što su NAC, vitamin C i vitamin E mogu smanjiti incidencu CIN-a, dok samo NAC može znatno smanjiti nivo serumskog kreatinina.

Hidracija sa natrijum bikarbonatom smanjuje incidenciju kontrastom izazvane nefropatije u poređenju sa hidratacijom sa normalnim fiziološkim rastvorom bez značajne razlike. Najveće smanjene CIN-a je primećeno sa l-acetil cisteinom+fiziološki rastvor i statin+fiziološki rastvor i NAC. Hidracija sa natrijum bikarbonatom+NAC pre izlaganja kontrastnom sredstvu nije efikasnija od hidracije sa fiziološkim rastvorom+NAC za profilaksu CIN-a kod pacijenata sa smanjenom do teškom bubrežnom disfunkcijom. Težina AKI je određena veličinom poremećaja i nivoom kreatinina u serumu ili smanjenom produkcijom urina.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi kliničke karakteristike bolesnika sa i bez kontrastom indukovane nefropatije (pre svega varijable bubrežne funkcije definisane pomoću AKIN i RIFLE kriterijuma) podvrgnutih kardiohirurškim operacijama;
2. Utvrditi postojanje razlike u mortalitetu i postoperativnom morbiditetu između bolesnika sa i bez kontrastom indukovane nefropatije, a koji se podvrgavaju kardiohirurškoj operaciji;
3. Utvrditi prediktore mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika sa prethodnom CIN koji se podvrgavaju kardiohirurškoj operaciji.

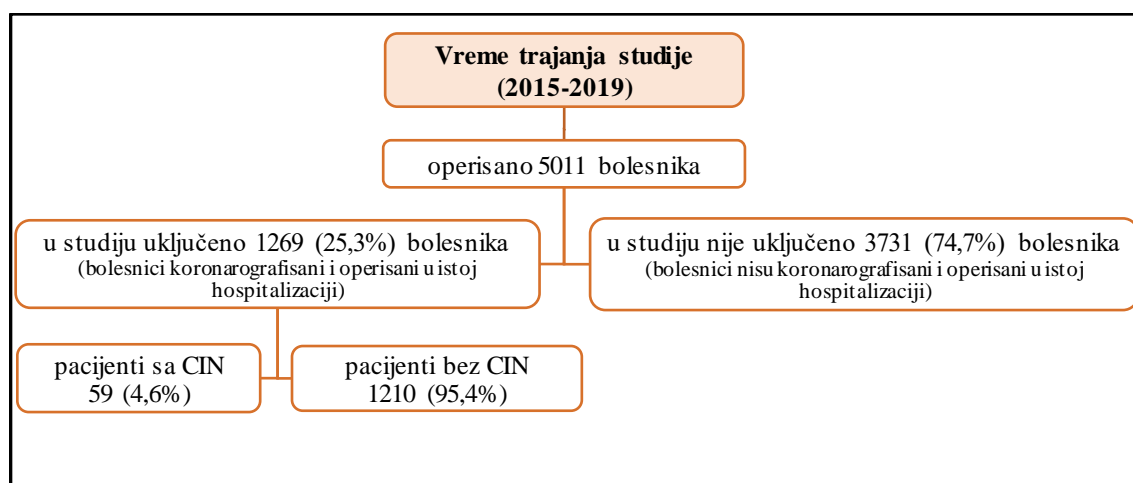
Hipoteze:

1. Kliničke karakteristike bolesnika sa i bez kontrastom indukovane nefropatije podvrgnutih kardiohirurškim intervencijama se značajno razlikuju;
2. Postoji značajna razlika u mortalitetu i postoperativnom morbiditetu između bolesnika sa i bez CIN, a koji se podvrgavaju kardiohirurškoj operaciji;
3. Postoje i moguće je odrediti prediktore mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika sa prethodnom CIN koji se podvrgavaju kardiohirurškoj operaciji.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Studija je koncipirana kao retroprospektivna-opservaciona studija u ukupnom trajanju od pet godina retrospektivnog perioda i pola godine prospektivnog perioda kojim su obuhvaćene dve grupe bolesnika: I grupa - pacijenti sa CIN i II grupa - pacijenti bez CIN koji su podvrgnuti kardiohirurškim operacijama (koronarna, valvularna, kombinovana hirurgija i ostale) na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Od ukupnog broja operisanih pacijenata u ovom perioda (5011 bolesnika) u ovu studiju je uključeno 1269 bolesnika koji su svrstani u dve grupe. Prvu grupu je činilo 59 (4,6%) pacijenata koji su koronarografisani i razvili CIN te su upućeni u istoj hospitalizaciji na koronarnu, valvularnu i kombinovanu hirurgiju. Drugu grupu je činilo 1210 (95,4%) bolesnika kod kojih nakon koronarografije nije razvijen CIN, a takođe su tokom iste hospitalizacije operisani (*Slika 3.1.-I*).



Slika 3.1.-I. Broj bolesnika uključen u studiju

Preoperativno, bolesnici su bili kompletno kardiološki i hemodinamski ispitani. Od invazivnih i neinvazivnih dijagnostičkih procedura, sprovedene su neophodne dijagnostičke procedure prema definisanim protokolima za kardiohiruršku operaciju:

- kateterizacija srca sa selektivnom koronografijom;
- transtorakalni EHO srca;
- Color-Duplex scan karotidnih i vertebralnih arterija;
- spirometrija sa gasnim analizama;
- Rtg srca i pluća.

U slučaju potrebe, sprovedene su i dopunske dijagnostičke procedure: transezofagealni EHO srca, kao i testovi vijabilnosti miokarda (Dobutamski stress EHO srca i SPECT miokarda). Preoperativno, bolesnik dostavlja medicinsku dokumentaciju predviđenu protokolom za preoperativnu pripremu kardiohirurških bolesnika (biohemijske analize, kompletna krvna slika, hormoni štitne žlezde, EHO abdomena, kao i biohemijske analize na infektivne bolesti). Svi bolesnici su operisani u intravenskoj opštoj endotrahealnoj anesteziji, sa upotrebom iste grupe lekova (sedativ, anestetik, analgetik, miorelaksant), uz obaveznu antibiotsku hiruršku profilaksu.

Nakon sterilne pripreme operativnog polja, operacije se rade istim hirurškim pristupom, odnosno putem medijalne sternotomije. Pre incizije na kosti, svi bolesnici su dobijali antifibrinolitik u vidu traneksamične kiseline, prema protokolu za davanje ovoga leka.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su svi punoletni bolesnici koji su upućeni na kardiohirurške operacije (koronarna, valvularna, kombinovana i ostale).

CIN je definisan kao porast vrednosti kreatinina unutar pet dana nakon koronarografije za najmanje 25% u odnosu na vrednost kreatina pre koronarografije. Praćene su preoperativne, operativne i postoperativne karakteristike bolesnika sa CIN i bolesnika bez CIN.

Studijom su obuhvaćene osnovne karakteristike pacijenata: godine, pol, indeks telesne mase, dijabetes melitus, pušački staž, hronična opstruktivna bolest pluća, kardiomegalija, NYHA III/IV stadijum srčane slabosti, cerebrovaskularni inzult, periferna arterijska okluzivna bolest, prethodni infarkt miokarda, ranije srčane operacije, hirurška revaskularizacija miokarda, hemoglobin, vrednost kreatinina pre koronarografije, vrednost kreatinina unutar pet dana posle koronarografije, vrednost kreatinina preoperativno (dan pred operaciju), GFR pre koronarografije, preoperativno GFR (prema *Cockcroft-Gault* formuli), doza kontrasta, hitnost operacije, preoperativna intra-aortna balon pumpa, vreme kardiopulmonalnog bajpasa, vreme ishemije i bolnički mortalitet.

Tokom studije praćene su sledeće postoperativne komplikacije: novonastali infarkt miokarda, poremećaji srčanog ritma, novonastali cerebrovaskularni incident, sepsa, sternalna infekcija (mediastinitis), akutizacija bubrežne insuficijencije, povratak u JIN i lečenja, respiratorna insuficijencija, perikardni izliv, pleuralni izliv i mortalitet.

Operacije na srcu vrše se pomoću mašine za vantelesni krvotok u umerenoj hipotermiji i perfuzionom pritisku većim od 50 mmHg. Srce se zaustavlja hladnim rastvorima anterogradne krvne kardioplegije (sa 40 mmol/L K^+). Procedure na srcu podrazumevaju upotrebu pumpe za vantelesnu cirkulaciju (CPB), sistemska hipotermiju i upotrebu različitih vrsta rastvora kardioplegije, čime se postiže privremeni zastoj srca. Cirkulacija se obezbeđuje održavanjem željenog perfuzionog pritiska i adekvatnog protoka. Održavanje perfuzionog pritiska i protoka krvi postiže se primenom roler pumpe.

Intraoperativni i postoperativni monitoring obuhvata EKG, transezofagealnu ehokardiografiju, saturacija krvi kiseonikom (pulsna oksimetrija), diureza, kontinuirano merenje arterijskog, centralnog venskog i plućnog arterijskog pritiska. Primenom *Swan-Ganz* katetera meri se plućni kapilarni pritisak, srčani indeks, udarni volumen, sistemska vaskularna rezistenca, plućna vaskularna rezistenca, saturacija mešane venske krvi.

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije definisani su kao potreba da se bolesniku obezbedi inotropna potpora adrenalinom, dobutaminom (>5 mg/kg telesne težine) i/ili visokim dozama dopamina dužem od 24h, kao i vrednosti srčanog indeksa ($<2,0$ L/min/m²) [64].

Postoperativni infarkt miokarda definisan je kao porast kardiospecifičnih enzima (troponina i CK-MB) najmanje 10 puta nakon operacije [65].

Poremećaji srčanog ritma se definišu kao novonastala aritmija po tipu atrijalne fibrilacije ili ventrikularna tahikardija koji su konvertovani medikamentno. Cerebrovaskularni događaj je definisani kao izolovani neurološki deficit nakon operacije.

Respiratorna insuficijencija je definisana kao zahtev za mehaničkom ventilacijom dužom od 24h. Septični atak je dijagnostikovao na osnovu kriterijuma sepse (broj leukocita, telesna temperatura, broj respiracija, vrednosti medijatora zapaljenja: C-reaktivnog proteina, fibrinogena, prokalcitonina i izolacija mikroorganizma hemokulturom).

Perikardni izliv je definisan kao prisustvo slobodne tečnosti u perikardu više od 100 ml.

Akutizacija bubrežne insuficijencije je definisana kao značajan porast azotnih materija u krvi u odnosu na preoperativne vrednosti [65]. Dijaliza je neophodna pacijentima sa hiperkalijemijom, porastom azotnih materija u krvi, visokim centralnim venskim

pritiskom, anurijom, metaboličkom acidozom. Bolnički mortalitet je definisan kao svaka smrt koja je nastupila za vreme hospitalizacije.

3.2. Statističke metode

U disertaciji su korišćene mere deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, kvartili, frekvence i procenti. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve populacije primenjen je test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev test. Povezanost kategorijskih varijabli ispitana je pomoću Hi-kvadrat testa za tabele kontigencije ili pomoću Fišerovog testa. Određivanje uticaja promenljivih na ishod lečenja izvršen je primenom univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije, koja je poslužila i za pravljenje nove varijable (modela) za procenu ishoda lečenja. Prediktivni kvalitet varijabli na ishod ocenjen je pomoću ROC krivih. Za određivanje dužine preživljavanja primenjena je *Kaplan-Meier* analiza preživljavanja. Uticaj varijabli na preživljavanje izvršen je na osnovu *Coxove* regresione analize. Za statistički značajnu testa uzeta je vrednost $p < 0,05$. Statistička obrada podataka izvedena je primenom statističkog paketa SPSS 17.

4. REZULTATI

4.1. Preoperativne karakteristike

U toku izrade Studije ukupno je ispitano 1269 bolesnika. Muškaraca je bilo 879 (69,3%), a žena 390 (30,7%). Polna struktura ispitanika prikazana je u *Tabeli 4.1.-1.*

Tabela 4.1.-1. Polna struktura ispitanika u studiji

Pol	N	%
Ženski	390	30,7
Muški	879	69,3
Ukupno	1269	100,0

Studija je obuhvatala dve grupe bolesnika. Prva grupa su pacijenti sa CIN, a druga grupa su pacijenti bez CIN (kontrolna grupa). Pacijenata sa CIN je bilo 59 (4,6%), a pacijenata bez CIN 1210 (95,4%). Grupe ispitanika prikazane su u *Tabeli 4.1.-2.*

Tabela 4.1.-2. Grupe ispitanika u studiji

Grupe ispitanika	N	%
CIN	59	4,6
Kontrola	1210	95,4
Total	1269	100,0

Pacijenti su u Studiji podvrgnuti su kardiohirurškim operacijama: koronarna 684 (53,9%), valvularna 351 (27,7%) i kombinovana 234 (18,4%). Tip kardiohirurških operacija prikazan je u *Tabeli 4.1.-3.*

Tabela 4.1.-3. Tip kardiohirurških operacija

Tip operacija	N	%
Koronarna	684	53,9
Valvularna	351	27,7
Kombinovana	234	18,4
Ukupno	1269	100,0

Preoperativne karakteristike bolesnika prikazane su u *Tabeli 4.1.-4.*

Od ukupnog broja bolesnika, pozitivnu porodičnu anamnezu na bubrežnu slabost imalo je 452 (35,6%) ispitanika.

Od ukupnog broja bolesnika, povišen krvni pritisak imalo je 908 (71,6%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, pušački staž je imalo 388 (30,6%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, hiperlipoproteinemiju je imalo 490 (38,6%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, dijabetes mellitus je imalo 299 (23,6%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, hroničnu opstruktivnu bolest pluća je imalo 53 (4,2%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, anemiju je imalo 14 (1,1%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, koronarnu hirurgiju je imalo 24 (1,9%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, valvularnu hirurgiju je imalo 11 (0,9%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, ostale kardiohirurške operacije je imalo 4 (0,3%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, prisutnost cerebrovaskularnog infarkta pre operacije je imalo 71 (5,6%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, prisutnost infarkta miokarda pre operacije je imalo 234 (18,4%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, hitnih operacija je bilo kod 65 (5,1%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, kardiomegaliju je imalo 313 (24,7%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, srčanu slabost pre operacije je imalo 171 (13,5%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, perifernu okluzivnu arterijsku bolest imalo je 6 (0,5%) bolesnika.

Tabela 4.1.-4. Preoperativne karakteristike bolesnika

Preoperativne karakteristike bolesnika	N	%
Pozitivna porodična anamneza	452	35,6
Zastupljenost hipertenzije	908	71,6
Pušački staž ispitanika	388	30,6
Zastupljenost hiperlipoproteinemije	490	38,6
Zastupljenost diabetes mellitusa	299	23,6
Zastupljenost HOBP	53	4,2
Zastupljenost anemije	14	1,1
Zastupljenost koronarne hirurgije	24	1,9
Zastupljenost valvularne hirurgije	11	0,9
Zastupljenost ostalih kardiohirurških operacija	4	0,3
Zastupljenost CVI pre operacija	71	5,6
Zastupljenost IM pre operacija	234	18,4
Zastupljenost hitnih operacija	65	5,1
Zastupljenost kardiomegalije	313	24,7
Zastupljenost srčane slabosti	171	13,5
Zastupljenost periferne okluzivne arterijske bolesti	6	0,5

4.2. Postoperativne komplikacije

Postoperativne komplikacije kod bolesnika prikazane su u Tabeli 4.2.-1.

Od ukupnog broja ispitanika, perioperativni infarkt miokarda posle operacije je imalo 23 (1,8%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, poremećaje ritma posle operacije je imalo 135 (10,6%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, cerebrovaskularni inzult posle operacije je imalo 4 (0,3%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, sepsu posle operacije je imao 1 (0,1%) bolesnik.

Od ukupnog broja ispitanika, AKI posle operacije je imalo 9 (0,7%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, respiratornu insuficijenciju posle operacije je imalo 18 (1,4%) bolesnika.

Od ukupnog broja ispitanika, pleuralni izliv posle operacije je imao 31 (2,4%) bolesnik.

Od ukupnog broja ispitanika, perikardni izliv posle operacije je imao 1 (0,1%) bolesnik.

Od ukupnog broja ispitanika, ponovni povratak u jedinicu intenzivne nege (JIN) posle operacije je imao 21 (1,7%) bolesnik.

Od ukupnog broja ispitanika, mortalitet je imao 31 (2,4%) bolesnik.

Tabela 4.2.-1. Postoperativne komplikacije kod bolesnika

Postoperativne karakteristike kod bolesnika	N	%
Zastupljenost perioperativnog infarkta miokarda	23	1,8
Zastupljenost poremećaja ritma	135	10,6
Zastupljenost cerebrovaskularnog inzulta	4	0,3
Zastupljenost sepse	1	0,1
Zastupljenost akutizacije bubrežne slabosti	9	0,7
Zastupljenost respiratorne insuficijencije	18	1,4
Zastupljenost pleuralnog izliva	31	2,4
Zastupljenost perikardnog izliva	1	0,1
Ponovni povratak u JIN	21	1,7
Mortalitet	31	2,4

4.3. AKIN kriterijumi

Na osnovu AKIN kriterijuma akutno oštećenje bubrega klasifikovano je u tri stadijuma. U *Tabeli 4.3.-1* prikazani su bolesnici iz Studije svrstani prema AKIN kriterijumima. Od ukupnog broja ispitanika, 1239 (97,6%) bolesnika nije klasifikovano ni u jedan stadijum. Stadijumu 1 (bolesnici sa povećanjem koncentracije kreatinina u odnosu na početnu vrednost za 1,5-2 puta) pripada ukupno 26 (2,0%) bolesnika, stadijumu 2 (bolesnici sa povećanjem koncentracije kreatinina za 2-3 puta) pripada 1 (0,1%) bolesnik, a stadijumu 3 (bolesnici sa povećanjem koncentracije kreatinina više od 3 puta) pripada 3 (0,2%) bolesnika. Klasifikacija bolesnika prema AKIN kriterijumima data je u *Tabeli 4.3.-1*.

Tabela 4.3.-1. Klasifikacija bolesnika prema AKIN kriterijumima

AKIN klasifikacija		N	%
Valid	Bez klase	1239	97,6
	1,5-2 puta	26	2,0
	2-3 puta	1	0,1
	>3 puta	3	0,2
	Total	1269	100,0

4.4. RIFLE kriterijumi

Na osnovu RIFLE kriterijuma akutno oštećenje bubrega klasifikovano je u pet stadijuma. U *Tabeli 4.4.-1* prikazani su bolesnici iz Studije svrstani prema RIFLE kriterijumima. Od ukupnog broja ispitanika, 1169 (92,1%) bolesnika nije klasifikovano ni u jedan stadijum. Riziku - *Risc* (bolesnici sa povećanjem kreatinina za 1,5 puta ili smanjenje GFR za više od 25% u odnosu na bazalnu vrednost) pripada 92 (7,2%) bolesnika, oštećenju - *Injury* (povećanje kreatinina za 2 puta ili smanjenje GFR za više od 50% u odnosu na bazalnu vrednost) pripada 5 (0,4%) bolesnika, a slabost - *Failure* (povećanje kreatinina za 3 puta ili smanjenje GFR za više od 75% u odnosu na bazalnu vrednost) ima 3 (0,2%) bolesnika. Klasifikacija bolesnika prema RIFLE kriterijumima prikazana je u *Tabeli 4.4.-1*.

Tabela 4.4.-1. Klasifikacija bolesnika prema RIFLE kriterijumima

RIFLE kategorija	N	%
Bez klasifikacije	1169	92,1
GFR 25-50	92	7,2
GFR 50-75	5	0,4
GFR > 75	3	0,2
Ukupno	1269	100,0

4.5. Broj komplikacija po grupama

Od ukupnog broja ispitanika komplikacija nije bilo posle operacija kod 1066 (84,0%) bolesnika, jednu komplikaciju je imalo 158 (12,5%) bolesnika, dve komplikacije je imalo 26 (2,0%) bolesnika, tri komplikacije je imalo 12 (0,9%) bolesnika, a četiri komplikacije je imalo 7 (0,6%) bolesnika. Broj komplikacija prikazan je u *Tabeli 4.5.-1*.

Tabela 4.5.-1. Broj komplikacija nakon operacija kod ispitanika

Broj komplikacija	N	%
Bez	1066	84,0
1	158	12,5
2	26	2,0
3	12	0,9
4	7	0,6
Ukupno	1269	100,0

Od ukupnog broja ispitanika, kardiovaskularne neželjene događaje nakon operacije (MACE) je imalo 203 (16,0%) bolesnika, što je prikazano u Tabeli 4.5.-2.

Tabela 4.5.-2. Kardiovaskularne komplikacije nakon operacija (MACE)

MACE	N	%
Ne	1066	84,0
Da	203	16,0
Total	1269	100,0

4.6. Prosečne vrednosti svi obrađenih pokazatelja u Studiji

Prosečne vrednosti svi obrađenih pokazatelja u Studiji prikazani su u Tabeli 4.6.-1:

- Prosečna starost bolesnika u ispitivanoj Studiji bila je 65 godina (60-72).
- Prosečna vrednost kreatinina pre operacije bila je 100 mmol/L (87-116 mmol/L).
- Prosečna vrednost kreatinina posle operacije je bila 99 mmol/L (84-117 mmol/L).
- Prema AKIN kriterijumima, prosečan AKIN score pripada stadijumu 1 (0,87-1,12).
- Prosečna vrednost GFR pre koronarografije je bila 52,06 ml/min/1,73m² (43,42-61,42 ml/min/1,73m²), što prema klasifikaciji za bolesti bubrega pripada stadijumu 3.A, odnosno oštećenju bubrega sa umerenim smanjenjem GFR.
- Prosečna vrednost GFR posle operacije je bila 52,83 ml/min/1,73m² (43,43-63,55 ml/min/1,73m²), što prema klasifikaciji za bolesti bubrega pripada stadijumu 3.A, odnosno oštećenju bubrega sa umerenim smanjenjem GFR.
- Prosečna telesna težina ispitanika je bila 80,0 kg (71,0-90,0 kg).
- Prosečan BMI ispitanika iznosio je 27,0 (24,7-30,1) što je malo iznad normalnih vrednosti.
- Prosečno vreme ECC je bilo 70,0 min (56,0-91,0 min).

- Prosečno vreme kleme je bilo 60,0 min (48,0-78,0 min).
- Prosečna vrednost hemoglobina je bila 127,0 g/L (107,0-143,0 g/L).
- Prosečna vrednost kontrasta tokom koronarografije je bila 100,0 ml (80,0-110,0 ml).
- Prosečan broj dana od koronarografije do kardiohirurške operacije iznosio je 7 dana (4-12 dana).

Tabela 4.6.-1. Prosečne vrednosti pokazatelja u Studiji

	Percentiles		
	25th	50 (median)	75th
Godine	60,00	65,00	72,00
Kreatinin pre	87,00	100,00	116,00
Kreatinin posle	84,00	99,00	117,00
AKIN	0,87	1,00	1,12
GFR1	43,42	52,06	61,42
GFR2	43,43	52,83	63,55
MASA	71,00	80,00	90,00
BMI	24,70	27,00	30,10
ECC	56,00	70,00	91,00
Klema	48,00	60,00	78,00
Hgb	107,00	12,00	143,00
Kontrast	80,00	100,00	110,00
Broj dana	4,00	7,00	12,00

4.7. Poređenje srednjih vrednosti numeričkih varijabli između grupa

Razlika srednjih vrednosti između grupa je statistički značajna kod sledećih numeričkih varijabli (Tabela 4.7.-1):

- Prosečna starost u grupi pacijenata sa CIN je 70,0 godina (67,0-73,5 godina), a u grupi pacijenata bez CIN je 65,0 godina (59,0-72,0 godina), što je statistički značajno ($p<0,0005$).
- Prosečna vrednost kreatinina posle koronarografije u grupi pacijenata sa CIN je 159,0 mmol/L (112,5-201,5 mmol/L), a u grupi pacijenata bez CIN je 98,0 mmol/L (83,0-114,0 mmol/L), što je statistički značajno ($p<0,0005$).

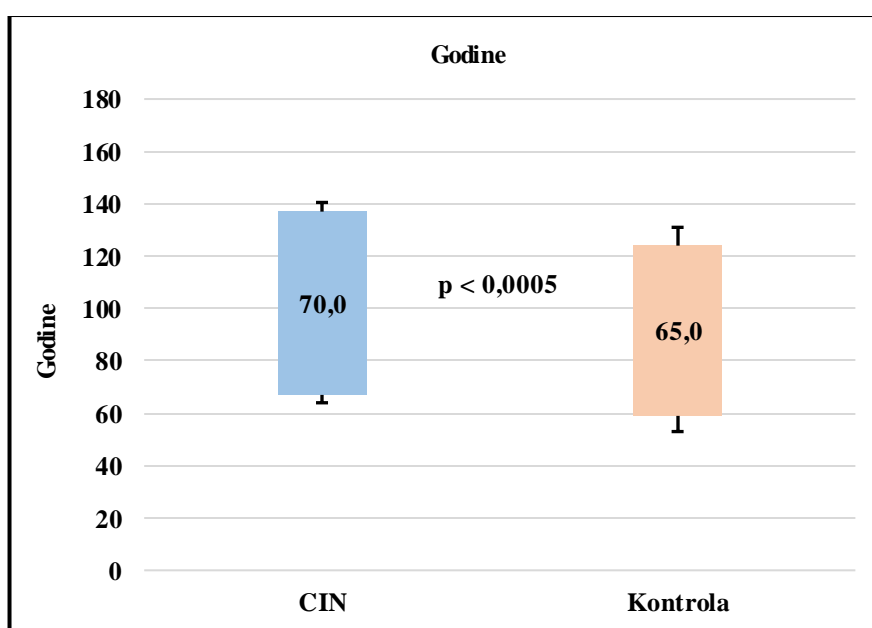
- Prosečna vrednost AKIN scora u grupi pacijenata sa CIN je 1,52 (1,39-1,7), a u grupi pacijenata bez CIN je 0,99 (0,86-1,10), što je statistički značajno ($p<0,0005$).
- Prosečna vrednost brzine glomerularne filtracije pre koronarografije u grupi pacijenata sa CIN je 62,11 ml/min/1,73m² (50,44-80,54 ml/min/1,73m²), a u grupi pacijenata bez CIN je 51,68 ml/min/1,73m² (43,37-60,82 ml/min/1,73m²), što je statistički značajno ($p<0,0005$).
- Prosečna vrednost brzine glomerularne filtracije posle operacije u grupi pacijenata sa CIN je 36,86 ml/min/1,73m² (27,50-53,66 ml/min/1,73m²), a u grupi pacijenata bez CIN je 53,11 ml/min/1,73m² (44,08-63,98 ml/min/1,73m²), što je statistički značajno ($p<0,0005$).
- Prosečno vreme ECC u grupi pacijenata sa CIN je 81,0 minuta (56,0-106,0 minuta), a u grupi pacijenata bez CIN je 70,0 minuta (57,0-90,0 minuta), što je statistički značajno ($p=0,038$).
- Prosečna vrednost hemoglobina u grupi pacijenata sa CIN je 117,0 g/l (100,5-132,5 g/l), a u grupi pacijenata bez CIN je 127,0 g/l (107,0-144,0 g/l), što je statistički značajno ($p=0,002$).

Tabela 4.7.-1. Poređenje srednjih vrednosti numeričkih varijabli između grupa

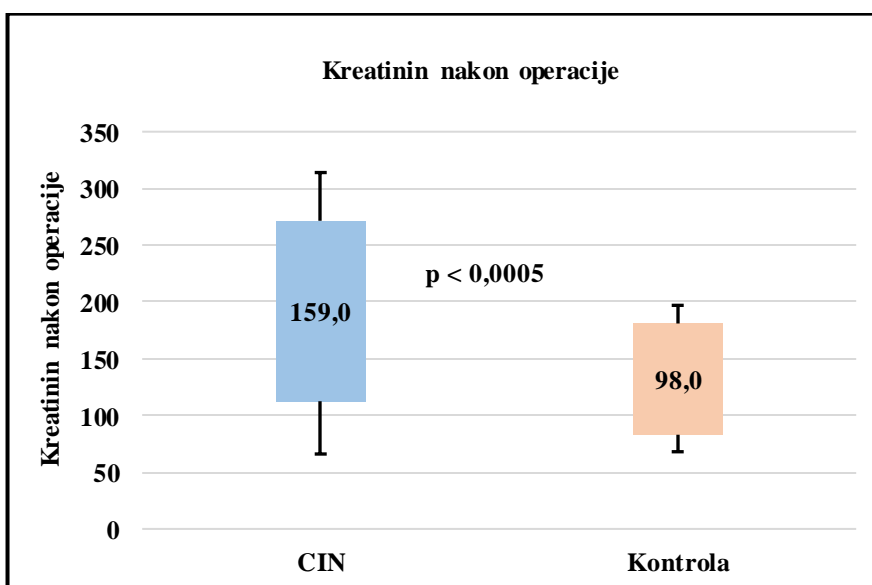
	GRUPA	Percentiles			p value
		25th	50(median)	75th	
Godine	CIN	67,00	70,00	73,50	< 0,0005
	Kontrola	59,00	65,00	72,00	
Kreatinin pre	CIN	77,50	99,00	121,50	0,571
	Kontrola	87,00	100,00	115,00	
Kreatinin posle	CIN	11,50	159,00	201,50	< 0,0005
	Kontrola	83,00	98,00	114,00	
AKIN	CIN	1,39	1,52	1,67	< 0,0005
	Kontrola	0,86	0,99	1,10	
GFR1	CIN	50,44	62,11	80,54	< 0,0005
	Kontrola	43,37	51,68	60,82	
GFR2	CIN	27,50	36,86	53,66	< 0,0005
	Kontrola	44,08	53,11	63,98	
MASA	CIN	73,00	80,00	85,50	0,457
	Kontrola	71,00	80,00	90,00	
BMI	CIN	25,45	27,70	29,90	0,276
	Kontrola	24,70	26,90	30,10	
ECC	CIN	56,00	81,00	106,00	0,038
	Kontrola	57,00	70,00	90,00	
Klema	CIN	44,50	70,00	88,50	0,127
	Kontrola	48,00	60,00	78,00	
Hgb	CIN	100,50	117,00	132,50	0,002
	Kontrola	107,00	127,00	144,00	

	GRUPA	Percentiles			p value
		25th	50(median)	75th	
Kontrast	CIN	80,00	100,00	120,00	0,220
	Kontrola	80,00	100,00	110,00	
Broj dana	CIN	2,00	6,00	19,00	0,357
	Kontrola	5,00	7,00	11,00	

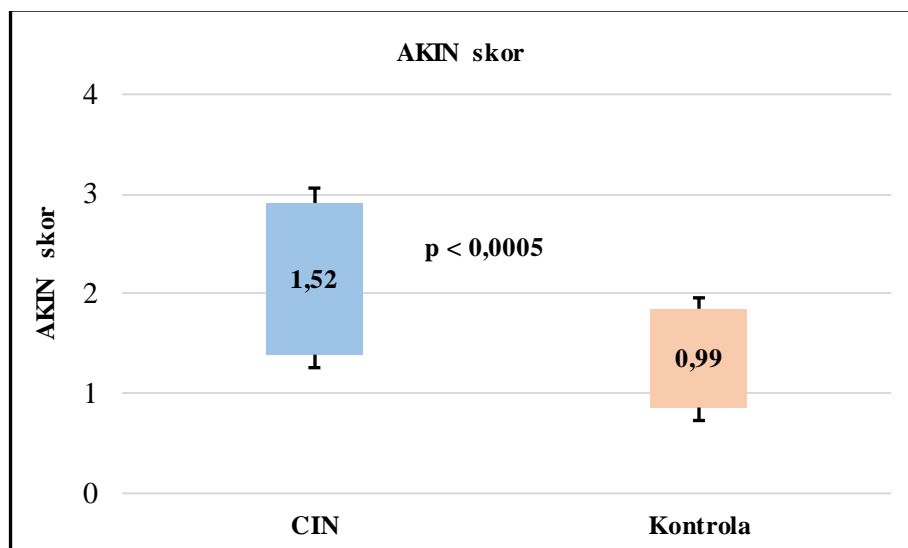
Na Slikama od 4.7.-1 do 4.7.-7. prikazano je poređenje prosečne starosti, kreatinina nakon operacije, AKIN skora, brzine glomerularne filtracije pre operacije, brzine glomerularne filtracije posle operacije, brzine ekstrakorporalne cirkulacije i vrednosti hemoglobina po ispitivanim grupama.



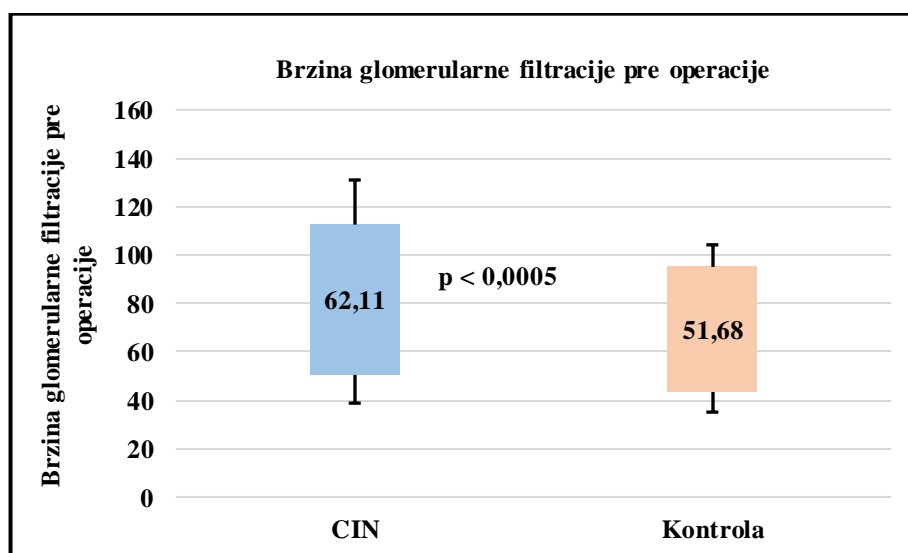
Slika 4.7.-1. Prosečna starost bolesnika po grupama



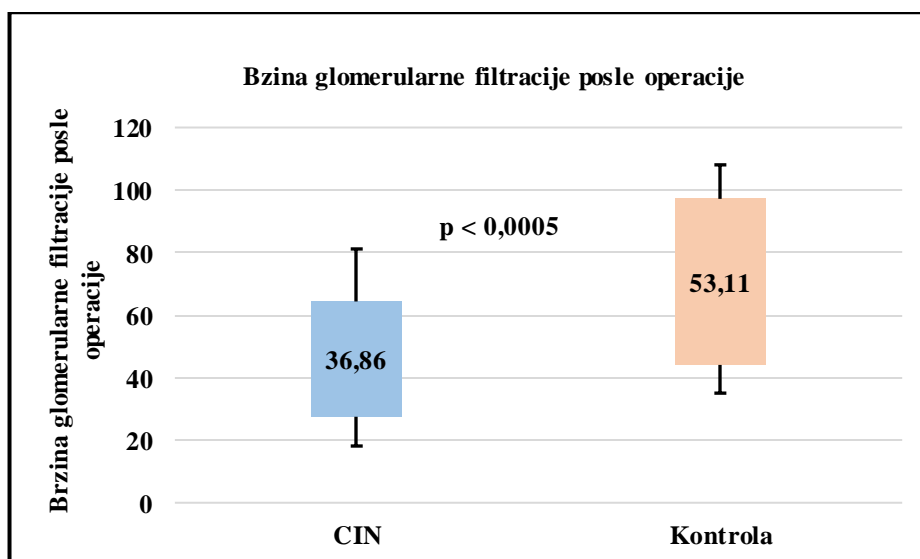
Slika 4.7.-2. Kreatinin nakon operacije po grupama



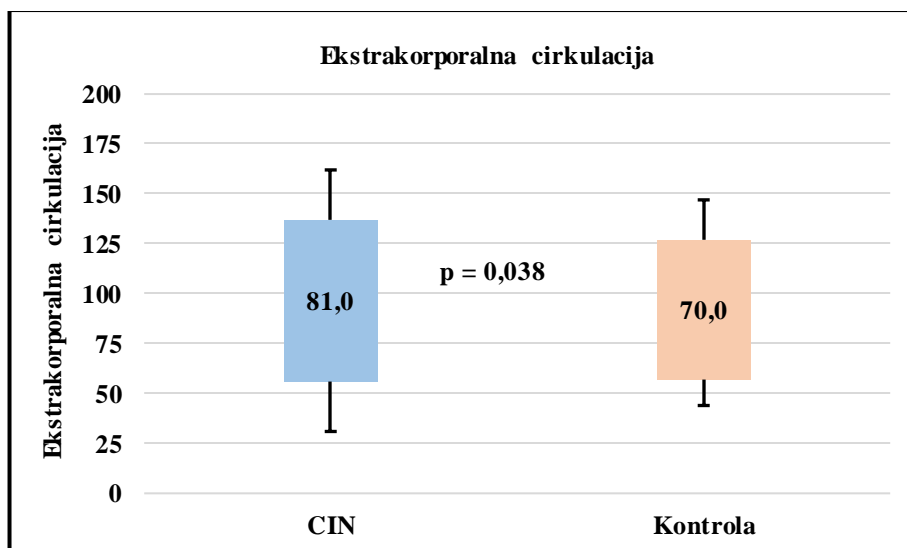
Slika 4.7.-3. AKIN skor po grupama



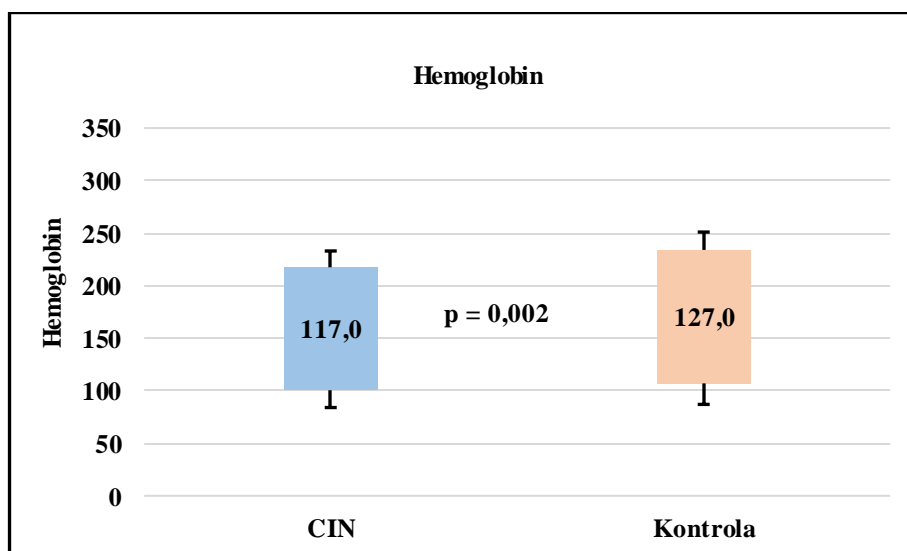
Slika 4.7.-4. Brzina glomerularne filtracije pre operacije po grupama



Slika 4.7.-5. Brzina glomerularne filtracije posle operacije po grupama



Slika 4.7.-6. Ekstrakorporalna cirkulacija po grupama



Slika 4.7.-7. Hemoglobin po grupama

4.8. Povezanost varijabli i grupa

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama prema polu ($p=0,693$), što je prikazano u Tabeli 4.8.-1.

Tabela 4.8.-1. Poređenje ispitivanih grupa prema polu

			pol/m-ž		Total
			Ženski	Muški	
GRUPA	CIN	Count	20	39	59
		% within GRUPA	33,9%	66,1%	100,0%
	Kontrola	Count	370	840	1210
		% within GRUPA	30,6%	69,4%	100,0%
Total	Count		390	879	1269
	% within GRUPA		30,7%	69,3%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama prema vrsti kardiohirurških operacija ($p=0,211$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-2.*

Tabela 4.8.-2. Poređenje ispitivanih grupa prema vrsti kardiohirurških operacija

			Tip			Total
			Koronarna	Valvularna	Kombinovana	
GRUPA	CIN	Count	28	15	16	59
		% within GRUPA	47,5%	25,4%	27,1%	100,0%
	Kontrola	Count	656	336	218	1210
		% within GRUPA	54,2%	27,8%	18,0%	100,0%
Total		Count	684	351	234	1269
		% within GRUPA	53,9%	27,7%	18,4%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu porodične anamneze ($p=0,673$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-3.*

Tabela 4.8.-3. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu porodične anamneze

			PA		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	40	19	59
		% within GRUPA	67,8%	32,2%	100,0%
	Kontrola	Count	777	433	1210
		% within GRUPA	64,2%	35,8%	100,0%
Total		Count	817	452	1269
		% within GRUPA	64,4%	35,6%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu povišenog krvnog pritiska ($p=0,933$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-4.*

Tabela 4.8.-4. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu krvnog pritiska

			HTA		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	16	43	59
		% within GRUPA	27,1%	72,9%	100,0%
	Kontrola	Count	345	865	1210
		% within GRUPA	28,5%	71,5%	100,0%
Total		Count	361	908	1269
		% within GRUPA	28,4%	71,6%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu pušačkog staža ($p=0,189$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-5.*

Tabela 4.8.-5. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu pušačkog staža

			Pušenje		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	46	13	59
		% within GRUPA	78,0%	22,0%	100,0%
	Kontrola	Count	835	375	1210
		% within GRUPA	69,0%	31,0%	100,0%
Total		Count	881	388	1269
		% within GRUPA	69,4%	30,6%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu hiperlipoproteinemije ($p=0,148$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-6.*

Tabela 4.8.-6. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu hiperlipoproteinemije

			HLP		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	42	17	59
		% within GRUPA	71,2%	28,8%	100,0%
	Kontrola	Count	737	473	1210
		% within GRUPA	60,9%	39,1%	100,0%
Total		Count	779	490	1269
		% within GRUPA	61,4%	38,6%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu diabetes mellitus ($p=0,079$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-7.*

Tabela 4.8.-7. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu diabetes mellitus

			DM		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	39	20	59
		% within GRUPA	66,1%	33,9%	100,0%
	Kontrola	Count	931	279	1210
		% within GRUPA	76,9%	23,1%	100,0%
Total		Count	970	299	1269
		% within GRUPA	76,4%	23,6%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu hronične opstruktivne bolesti pluća ($p=0,733$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-8.*

Tabela 4.8.-8. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu HOBP

			HOBP		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	56	3	59
		% within GRUPA	94,9%	5,1%	100,0%
	Kontrola	Count	1160	50	1210
		% within GRUPA	95,9%	4,1%	100,0%
Total		Count	1216	53	1269
		% within GRUPA	95,8%	4,2%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu anemije ($p=0,135$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-9.*

Tabela 4.8.-9. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu anemije

			Anemija		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	57	2	59
		% within GRUPA	96,6%	3,4%	100,0%
	Kontrola	Count	1198	12	1210
		% within GRUPA	99,0%	1,0%	100,0%
Total		Count	1255	14	1269
		% within GRUPA	98,9%	1,1%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu koronarne hirurgije ($p=0,624$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-10.*

Tabela 4.8.-10. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu koronarne hirurgije

			CABG		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	59	0	59
		% within GRUPA	100,0%	,0%	100,0%
	Kontrola	Count	1186	24	1210
		% within GRUPA	98,0%	2,0%	100,0%
Total		Count	1245	24	1269
		% within GRUPA	98,1%	1,9%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu valvularne hirurgije ($p=0,409$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-11.*

Tabela 4.8.-11. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu valvularne hirurgije

			Valv OP		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	58	1	59
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%
Kontrola		Count	1200	10	1210
		% within GRUPA	99,2%	0,8%	100,0%
Total		Count	1258	11	1269
		% within GRUPA	99,1%	0,9%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu ostalih kardiohirurških operacija ($p=0,409$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-12.*

Tabela 4.8.12. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu ostalih kardiohirurških operacija

			Ostale KHO		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	59	0	59
		% within GRUPA	100,0%	0,0%	100,0%
Kontrola		Count	1206	4	1210
		% within GRUPA	99,7%	0,3%	100,0%
Total		Count	1265	4	1269
		% within GRUPA	99,7%	0,3%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu cerebrovaskularnog inzulta pre operacija ($p=0,567$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-13.*

Tabela 4.8.-13. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu cerebrovaskularnog inzulta pre operacija

			pre CVI		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	55	4	59
		% within GRUPA	93,2%	6,8%	100,0%
Kontrola		Count	1143	67	1210
		% within GRUPA	94,5%	5,5%	100,0%
Total		Count	1198	71	1269
		% within GRUPA	94,4%	5,6%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu infarkta miokarda pre operacija ($p=0,608$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-14*.

Tabela 4.8.-14. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu infarkta miokarda pre operacija

			pre IM		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	50	9	59
		% within GRUPA	84,7%	15,3%	100,0%
	Kontrola	Count	985	225	1210
		% within GRUPA	81,4%	18,6%	100,0%
Total		Count	1035	234	1269
		% within GRUPA	81,6%	18,4%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu hitnih operacija ($p=0,118$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-15*.

Tabela 4.8.-15. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu hitnih operacija

			Hitna operacija		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	53	6	59
		% within GRUPA	89,8%	10,2%	100,0%
	Kontrola	Count	1151	59	1210
		% within GRUPA	95,1%	4,9%	100,0%
Total		Count	1204	65	1269
		% within GRUPA	94,9%	5,1%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu kardiomegalije ($p=1,000$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-16*.

Tabela 4.8.-16. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu kardiomegalije

			Kardiomegalija		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	44	15	59
		% within GRUPA	74,6%	25,4%	100,0%
	Kontrola	Count	912	298	1210
		% within GRUPA	75,4%	24,6%	100,0%
Total		Count	956	313	1269
		% within GRUPA	75,3%	24,7%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu srčane slabosti ($p=0,695$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-17.*

Tabela 4.8.-17. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu srčane slabosti

			Srčana slabost		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	50	9	59
		% within GRUPA	84,7%	15,3%	100,0%
	Kontrola	Count	1048	162	1210
		% within GRUPA	86,6%	13,4%	100,0%
Total		Count	1098	171	1269
		% within GRUPA	86,5%	13,5%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu periferne okluzivne arterijske bolesti ($p=0,249$), što je prikazano u *Tabeli 4.8.-18.*

Tabela 4.8.-18. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu PAOB

			PAOB		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	58	1	59
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%
	Kontrola	Count	1205	5	1210
		% within GRUPA	99,6%	0,4%	100,0%
Total		Count	1263	6	1269
		% within GRUPA	99,5%	0,5%	100,0%

4.9. Poređenje varijabli i grupa nakon operacija

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu perioperativnog infarkta miokarda ($p=0,290$), što je prikazano u *Tabeli 4.9-1.*

Tabela 4.9.-1. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu PeriOP IM

			PeriOP IM		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	57	2	59
		% within GRUPA	96,6%	3,4%	100,0%
	Kontrola	Count	1189	21	1210
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%
Total		Count	1246	23	1269
		% within GRUPA	98,2%	1,8%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu poremećaja ritma ($p=0,068$), što je dato u *Tabeli 4.9.-2.* mada je rezultat na granici statističke značajnosti.

Tabela 4.9.-2. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu poremećaja ritma

			Poremećaj ritma		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	48	11	59
		% within GRUPA	81,4%	18,6%	100,0%
	Kontrola	Count	1086	124	1210
		% within GRUPA	89,8%	10,2%	100,0%
Total		Count	1134	135	1269
		% within GRUPA	89,4%	10,6%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu cerebrovaskularnog inzulta nakon operacije ($p=0,174$), što je prikazano u *Tabeli 4.9.-3.*

Tabela 4.9.-3. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu cerebrovaskularnog inzulta nakon operacija

			CVI		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	58	1	59
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%
	Kontrola	Count	1207	3	1210
		% within GRUPA	99,8%	0,2%	100,0%
Total		Count	1265	4	1269
		% within GRUPA	99,7%	0,3%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu sepse ($p=1,000$), što je prikazano u *Tabeli 4.9.-4.*

Tabela 4.9.-4. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu sepse

			Sepsa		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	59	0	59
		% within GRUPA	100,0%	0,0%	100,0%
	Kontrola	Count	1209	1	1210
		% within GRUPA	99,9%	0,1%	100,0%
Total		Count	1268	1	1269
		% within GRUPA	99,9%	0,1%	100,0%

Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu akutizacije bubrežne insuficijencije ($p=0,007$), što je prikazano u Tabeli 4.9.-5. Broj bolesnika sa akutizacijom bubrežne insuficijencije u grupi CIN je bio 3 (5,1%), a u grupi bez CIN je 6 (0,5%).

Tabela 4.9.-5. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu akutizacije bubrežne bolesti

			Akutizacija BI		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	56	3	59
		% within GRUPA	94,9%	5,1%	100,0%
	Kontrola	Count	1204	6	1210
		% within GRUPA	99,5%	0,5%	100,0%
Total		Count	1260	9	1269
		% within GRUPA	99,3%	0,7%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu respiratorne insuficijencije ($p=0,578$), što je prikazano u Tabeli 4.9.-6.

Tabela 4.9.-6. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu respiratorne insuficijencije

			Resp. Insuf		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	58	1	59
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%
	Kontrola	Count	1193	17	1210
		% within GRUPA	98,6%	1,4%	100,0%
Total		Count	1251	18	1269
		% within GRUPA	98,6%	1,4%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu pleuralnog izliva ($p=0,052$), što je prikazano u Tabeli 4.9.-7. Indikativno. Broj bolesnika sa pleuralnim izlivom u grupi sa CIN je 4 (6,8%), a u grupi bez CIN je 27 (2,2%).

Tabela 4.9.-7. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu pleuralnog izliva

			Pleuralni izliv		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	55	4	59
		% within GRUPA	93,2%	6,8%	100,0%
	Kontrola	Count	1183	27	1210
		% within GRUPA	97,8%	2,2%	100,0%
Total		Count	1238	31	1269
		% within GRUPA	97,6%	2,4%	100,0%

Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu perikardnog izliva ($p=0,046$), što je prikazano u *Tabeli 4.9.-8*. Statističku značajnost treba uslovno prihvatiti jer je broj bolesnika sa perikardnim izlivom u grupi sa CIN bio samo 1 (1,7%).

Tabela 4.9.-8. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu perikardnog izliva

			Perikardni izliv		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	58	1	59
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%
	Kontrola	Count	1210	0	1210
		% within GRUPA	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Count	1268	1	1269
		% within GRUPA	99,9%	0,1%	100,0%

Nije dokazana statistička značajnost u ispitivanim grupama na ponovnog povratka u šok ($p=0,620$), što je prikazano u *Tabeli 4.9.-9*.

Tabela 4.9.-9. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu ponovnog povratka u šok

			Ponovni povratak u šok		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	59	0	59
		% within GRUPA	100,0%	0,0%	100,0%
	Kontrola	Count	1189	21	1210
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%
Total		Count	1248	21	1269
		% within GRUPA	98,3%	1,7%	100,0%

Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu mortaliteta ($p<0,0005$), što je prikazano u Tabeli 4.9.-10. Broj umrlih u grupi pacijenata sa CIN je 8 (13,6%), a u grupi pacijenata bez CIN je 23 (1,9%).

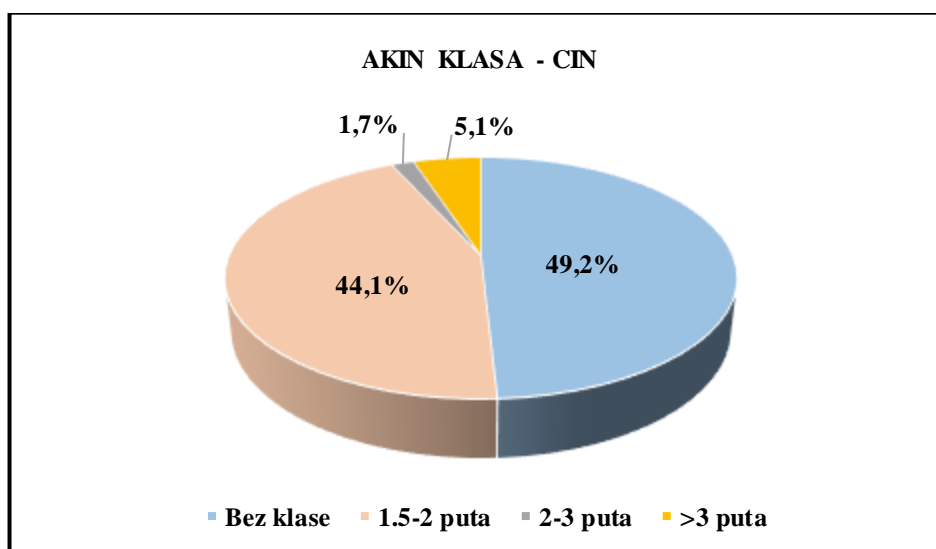
Tabela 4.9.-10. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu mortaliteta

			Mortalitet		Total
			Živi	Umrli	
GRUPA	CIN	Count	51	8	59
		% within GRUPA	86,4%	13,6%	100,0%
	Kontrola	Count	1187	23	1210
		% within GRUPA	98,1%	1,9%	100,0%
Total		Count	1238	31	1269
		% within GRUPA	97,6%	2,4%	100,0%

Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu AKIN kriterijuma ($p < 0,0005$), što je prikazano u *Tabeli 4.9.-11* i na *Slici 4.9.-1*. Broj bolesnika bez AKIN kriterijuma u grupi sa CIN bio je 29 (49,2%), a u grupi pacijenata bez CIN je 1210 (100,0%). U Stadijumu 1 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 26 (44,1%), a u grupi bolesnika bez CIN je 0 (0,0%). U Stadijumu 2 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 1 (1,7%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). U Stadijumu 3 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 3 (5,1%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%).

Tabela 4.9.-11. Poređenje ispitivanih grupa po AKIN kriterijumima

			AKIN KLASA				Total
			Bez klase	1.5-2 puta	2-3 puta	> 3 puta	
GRUPA	CIN	Count	29	26	1	3	59
		% within GRUPA	49,2%	44,1%	1,7%	5,1%	100,0%
	Kontrola	Count	1210	0	0	0	1210
		% within GRUPA	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Total		Count	1239	26	1	3	1269
		% within GRUPA	97,6%	2,0%	0,1%	0,2%	100,0%



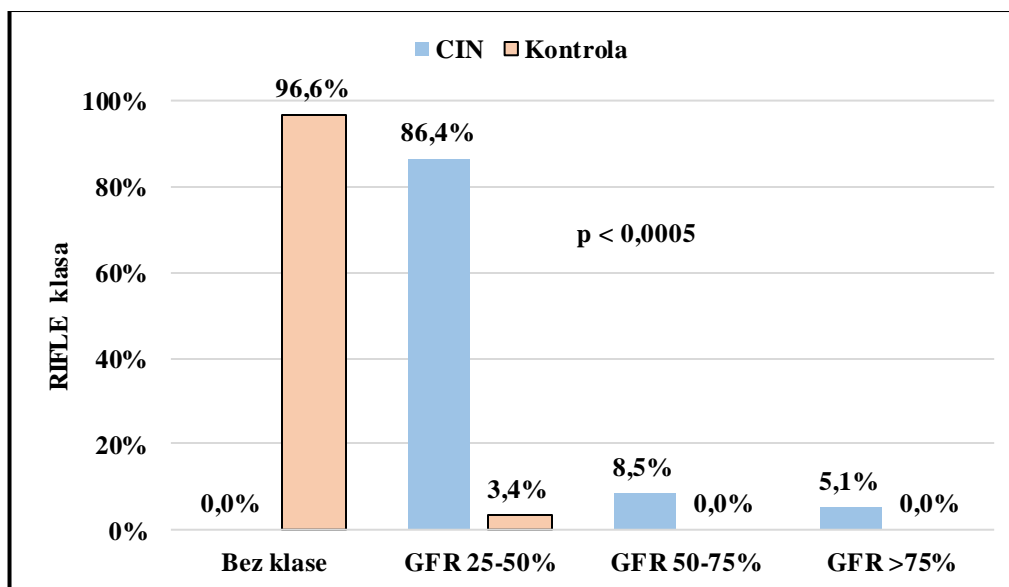
Slika 4.9.-1. Prikaz AKIN klase u grupi pacijenata sa CIN

Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu RIFLE kriterijuma ($p < 0,0005$), što je dato u *Tabeli 4.9.-12* i na *Slici 4.9.-2*. Broj bolesnika bez RIFLE kriterijuma u grupi sa CIN bio je 0 (0,0%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 1169 (96,6%). U riziku (Risc) RIFLE kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 51 (86,4%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 41 (3,4%). U oštećenju (Injury) RIFLE

kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 5 (8,5%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). U slabost (Failure) RIFLE kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 3 (5,1%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%).

Tabela 4.9.-12. Poređenje ispitivanih grupa po RIFLE kriterijumima

			RIFLE_KLASA_				Total
			Bez klasifikacije	GFR 25-50	GFR 50-75	GFR > 75	
GRUPA	CIN	Count	0	51	5	3	59
		% within GRUPA	0,0%	86,4%	8,5%	5,1%	100,0%
	Kontrola	Count	1169	41	0	0	1210
		% within GRUPA	96,6%	3,4%	0,0%	0,0%	100,0%
Total		Count	1169	92	5	3	1269
		% within GRUPA	92,1%	7,2%	0,4%	0,2%	100,0%

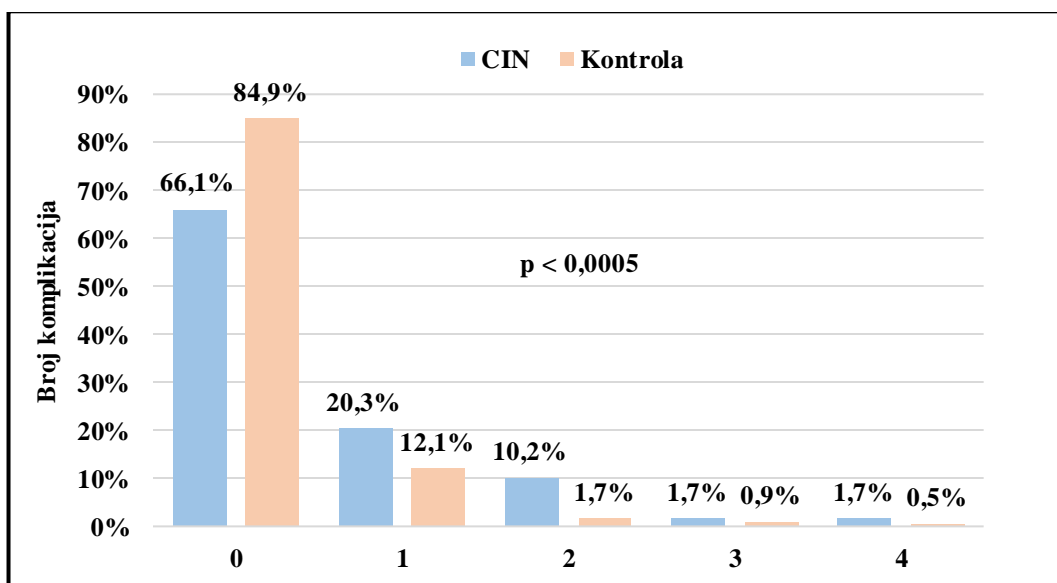


Slika 4.9.-2. Prikaz RIFLE klase po grupama

Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu broja komplikacija ($p < 0,0005$), što je dato u Tabeli 4.9.-13 i na Slici 4.9.-3. Broj bolesnika bez komplikacija u grupi sa CIN bio je 39 (66,1%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 1027 (84,9%). Broj bolesnika sa 1 komplikacijom u grupi sa CIN bio je 12 (20,3%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 146 (12,1%). Broj bolesnika sa 2 komplikacije u grupi sa CIN bio je 6 (10,2%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 20 (1,7%). Broj bolesnika sa 3 komplikacije u grupi sa CIN bio je 1 (1,7%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 11 (0,9%). Broj bolesnika sa 4 komplikacije u grupi sa CIN bio je 1 (1,7%), a u grupi pacijenata bez kontrastom indukovane nefropatije bio je 6 (0,5%).

Tabela 4.9.-13. Poređenje ispitivanih grupa prema broju komplikacija

			Broj komplikacija					Total
			0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	
GRUPA	CIN	Count	39	12	6	1	1	59
		% within GRUPA	66,1%	20,3%	10,2%	1,7%	1,7%	100,0%
	Kontrola	Count	1027	146	20	11	6	1210
		% within GRUPA	84,9%	12,1%	1,7%	0,9%	0,5%	100,0%
Total		Count	1066	158	26	12	7	1269
		% within GRUPA	84,0%	12,5%	2,0%	0,9%	0,6%	100,0%



Slika 4.9.-3. Prikaz broja komplikacija po grupama

Dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu MACE komplikacija ($p < 0,0005$), što je prikazano u Tabeli 4.9.-14. Broj bolesnika sa MACE komplikacijama u grupi sa CIN bio je 20 (33,9%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 183 (15,1%).

Tabela 4.9.-14. Poređenje ispitivanih grupa na osnovu MACE

			MACE		Total
			Ne	Da	
GRUPA	CIN	Count	39	20	59
		% within GRUPA	66,1%	33,9%	100,0%
	Kontrola	Count	1027	183	1210
		% within GRUPA	84,9%	15,1%	100,0%
Total		Count	1066	203	1269
		% within GRUPA	84,0%	16,0%	100,0%

4.10. Mortalitet

Binarna logistička regresija - univarijantna

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da pacijenti iz grupe sa CIN imaju veći mortalitet. Navedene grupe utiču na pojavu smrti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za grupe je 0,124 (0,053-0,290). Bolesnici iz grupe bez CIN imaju 87,6% manji rizik od smrtnog ishoda, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-1*.

Tabela 4.10.-1. Mortalitet - grupe

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GRUPA A	-2,091	,435	23,149	1	0,000	0,124	0,053	0,290
Constant	0,239	0,789	0,092	1	0,762	1,270		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da pol utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,0013$). *Odds ratio* za pol je 0,406 (0,199-0,829). Osobe muškog pola imaju za 60% manji rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-2*.

Tabela 4.10.-2. Mortalitet - pol

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Pol m-ž	-0,902	0,365	6,115	1	0,013	0,406	0,199	0,829
Constant	-3,152	0,255	152,408	1	0,000	0,043		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da godine utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,015$). *Odds ratio* za godine je 1,058 (1,011-1,107). Povećanje godina za 1 povećava rizik od pojave smrti za skoro 6%, što je dato u *Tabeli 4.10.-3*.

Tabela 4.10.-3. Mortalitet - godine

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Godine	0,057	0,023	5,932	1	0,015	1,058	1,011	1,107
Constant	-7,469	1,606	21,637	1	0,000	0,001		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da vrednost kreatinina pre operacije utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za kreatinin pre operacije je 1,007 (1,003-1,010). Povećanje kreatinina pre operacije za 1 povećava rizik od pojave smrti za skoro 1%, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-4*.

Tabela 4.10.-4. Mortalitet - kreatinin pre operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kreat. pre	0,007	0,002	12,247	1	0,000	1,007	1,003	1,010
Constant	-4,456	0,307	211,153	1	0,000	0,012		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da vrednost kreatinina posle operacije utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,001$). *Odds ratio* za kreatinin pre operacije je 1,005 (1,002-1,008). Povećanje kreatinina posle operacije za 1 povećava rizik od pojave smrti za skoro 0,5%, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-5*.

Tabela 4.10.-5. Mortalitet - kreatinin posle operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kreat. posle	0,005	0,002	10,278	1	0,001	1,005	1,002	1,008
Constant	-4,302	0,282	233,139	1	0,000	0,014		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da brzina glomerularne filtracije pre operacije utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,009$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije pre operacije je 0,967 (0,943-0,991). Povećanje brzine glomerularne filtracije pre operacije za 1 smanjuje rizik od pojave smrti za 3,3%, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-6*.

Tabela 4.10.-6. Mortalitet - brzina glomerularne filtracije pre operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GFR1	-0,034	0,013	6,911	1	0,009	0,967	0,943	0,991
Constant	-2,022	0,618	10,705	1	0,001	0,132		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da brzina glomerularne filtracije posle operacije utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije posle operacije je 0,959 (0,937-0,982). Povećanje brzine GRF posle operacije za 1 smanjuje rizik od pojave smrti za 4,1%, što je dato u *Tabeli 4.10.-7*.

Tabela 4.10.-7. Mortalitet - brzina glomerularne filtracije posle operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GFR2	-0,042	0,012	12,179	1	0,000	0,959	0,937	0,982
Constant	-1,650	0,557	8,789	1	0,003	0,192		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ostale kardiohirurške operacije utiču na pojavu mortaliteta ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za ostale kardiohirurške operacije je 2,327 (1,499-3,610). Bolesnici kod kojih je rađena koronarna hirurgija imaju 2,3 puta manji rizik od pojave smrti u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena valvularna hirurgija. Bolesnici kod kojih je rađena valvularna hirurgija imaju 2,3 puta manji rizik od pojave smrti u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena kombinovana hirurgija, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-8*.

Tabela 4.10.-8. Mortalitet - ostale kardiohirurške operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Tip	0,844	0,224	14,188	1	0,000	2,327	1,499	3,610
Constant	-5,297	0,521	103,342	1	0,000	0,005		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da koronarna hirurgija utiče na pojavu mortaliteta ($p = 0,005$). *Odds ratio* za koronarnu hirurgiju je 6,209 (1,750-22,030). Bolesnici sa koronarnom hirurgijom imaju 6 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-9*.

Tabela 4.10.-9. Mortalitet - koronarna hirurgija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a CABG	1,826	0,646	7,987	1	0,005	6,209	1,750	22,030
Constant	-3,772	0,191	389,411	1	0,000	0,023		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da valvularna hirurgija utiče na pojavu mortaliteta ($p=0,005$). *Odds ratio* za valvularnu hirurgiju je 9,418 (1,948-45,531). Bolesnici sa ranijom valvularnom hirurgijom imaju skoro 9,5 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-10*.

Tabela 4.10.-10. Mortalitet - valvularna hirurgija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ValvOP	2,243	0,804	7,780	1	0,005	9,418	1,948	45,531
Constant	-3,747	0,188	397,702	1	0,000	0,024		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ostale kardiohirurške operacije utiče na pojavu mortaliteta ($p=0,025$). *Odds ratio* za ostale kardiohirurške operacije je 13,722 (1,387-135,773). Bolesnici sa ranijom kardiohirurškom operacijom imaju skoro 14 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-11*.

Tabela 4.10.-11. Mortalitet - ostale kardiohirurške operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Ost. KHO	2,619	1,169	5,016	1	0,025	13,722	1,387	135,773
Constant	-3,718	0,185	404,790	1	0,000	0,024		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ekstrakorporalna cirkulacija utiče na pojavu mortaliteta ($p<0,0005$). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,031 (1,022-1,039). Povećanje ECC za 1 min povećava rizik od pojave smrti za 3%, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-12*.

Tabela 4.10.-12. Mortalitet - ekstrakorporalna cirkulacija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ECC	0,030	0,004	52,068	1	0,000	1,031	1,022	1,039
Constant	-6,565	0,520	159,684	1	0,000	0,001		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da trajanje kleme utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za klemu je 1,026 (1,017-1,036). Povećanje kleme za 1 min povećava rizik od pojave smrti za 2,6%, što je dato u *Tabeli 4.10.-13*.

Tabela 4.10.-13. Mortalitet - klema

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Klema	0,026	0,005	29,233	1	0,000	1,026	1,017	1,036
Constant	-5,667	0,466	147,841	1	0,000	0,003		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da hitna operacija utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za hitnu operaciju je 5,934 (2,456-14,338). Bolesnici kojim je rađena hitna operacija imaju 6 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-14*.

Tabela 4.10.-14. Mortalitet - hitna operacija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Hitna	1,781	0,450	15,650	1	0,000	5,934	2,456	14,338
Constant	-3,895	0,206	356,886	1	0,000	0,020		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da perioperativni infarkt miokarda utiče na pojavu mortaliteta ($p = 0,004$). *Odds ratio* za perioperativni infarkt miokarda je 6,525 (1,832-23,235). Bolesnici sa perioperativnim infarktom miokarda imaju 6.5 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-15*.

Tabela 4.10.-15. Mortalitet - perioperativni infarkt miokarda

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a PeriOP IM	1,876	0,648	8,379	1	0,004	6,525	1,832	23,235
Const.	-3,773	0,191	389,588	1	0,000	0,023		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da poremećaj ritma utiče na pojavu mortaliteta ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za poremećaj ritma je 4,240 (1,953-9,207). Bolesnici sa poremećajem ritma imaju 4,2 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-16*.

Tabela 4.10.-16. Mortalitet - poremećaj ritma

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Por. ritma	1,445	0,396	13,332	1	0,000	4,240	1,953	9,207
Constant	-3,970	0,220	324,897	1	0,000	0,019		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da akutizacija bubrežne bolesti utiče na pojavu mortaliteta ($p=0,002$). *Odds ratio* za akutizaciju bubrežne insuficijencije je 12,128 (2,415-60,920). Bolesnici sa akutizacijom bubrežne insuficijencije imaju 12 puta veći rizik od pojave smrti, što je dato u Tabeli 4.10.-17.

Tabela 4.10.-17. Mortalitet - akutizacija bubrežne bolesti

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Akutiz. BB	2,496	0,823	9,183	1	0,002	12,128	2,415	60,920
Constant	-3,748	0,188	398,062	1	0,000	0,024		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da respiratorna insuficijencija utiče na pojavu mortaliteta ($p<0,0005$). *Odds ratio* za respiratornu insuficijenciju je 24,520 (8,521-70,559). Bolesnici sa respiratornom insuficijencijom imaju 24,5 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u Tabeli 4.10.-18.

Tabela 4.10.-18. Mortalitet - respiratorna insuficijencija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Resp. insuf.	3,199	0,539	35,200	1	0,000	24,520	8,521	70,559
Constant	-3,893	0,202	371,245	1	0,000	0,020		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da pleuralni izliv utiče na pojavu mortaliteta ($p<0,0005$). *Odds ratio* za pleuralni izliv je 11,645 (4,392-30,874). Bolesnici sa pleuralnim izlivom imaju 11,6 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u Tabeli 4.10.-19.

Tabela 4.10.-19. Mortalitet - pleuralni izliv

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Pleur. izliv	2,455	0,497	24,350	1	0,000	11,645	4,392	30,874
Constant	-3,882	0,202	369,136	1	0,000	0,021		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ponovni povratak u JIN utiče na pojavu smrti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za ponovni povratak u JIN je 14,687 (5,004-43,107). Bolesnici koji se ponovo vrate u JIN imaju skoro 15 puta veći rizik od pojave smrti, što je prikazano u *Tabeli 4.10.-20*.

Tabela 4.10.-20. Mortalitet - ponovni povratak u JIN

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Ponov. povr. u šok	2,687	0,549	23,925	1	0,000	14,687	5,004	43,107
Constant	-3,850	0,198	377,385	1	0,000	0,021		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da AKIN klasa utiče na pojavu smrti ($p = 0,021$). *Odds ratio* za AKIN klasu je 2,450 (1,142-5,255). Povećanje AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave smrti za skoro 2,5 puta (*Tabela 4.10.-21*).

Tabela 4.10.-21. Mortalitet - AKIN klasa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a AKIN klasa	0,896	0,389	5,295	1	0,021	2,450	1,142	5,255
Constant	-3,743	0,187	399,019	1	0,000	0,024		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da RIFLE klasa utiče na pojavu smrti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za RIFLE klasu je 3,214 (1,824-5,661). Povećanje RIFLE klase za 1 povećava rizik od pojave smrti za 3,2 puta (*Tabela 4.10.-22*).

Tabela 4.10.-22. Mortalitet - RIFLE klasa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a RIFLE klasa	1,167	0,289	16,327	1	0,000	3,214	1,824	5,661
Constant	-3,896	0,203	366,682	1	0,000	0,020		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da broj komplikacija utiče na pojavu smrti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za broj komplikacija je 4,016 (2,808-5,744). Povećanje broja komplikacija za 1 povećava rizik od pojave smrti za 4 (*Tabela 4.10.-23*).

Tabela 4.10.-23. Mortalitet - broj komplikacija bez smrti

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Broj kompl. bez smrti	1,390	0,183	57,972	1	0,000	4,016	2,808	5,744
Constant	-4,384	0,251	304,404	1	0,000	0,012		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da komplikacije utiče na pojavu smrti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za komplikaciju je 11,268 (5,306-23,931). Bolesnici sa komplikacijama imaju 11,3 puta veći rizik od pojave smrti (Tabela 4.10-24).

Tabela 4.10-24. Mortalitet - komplikacija bez smrti

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kompl. bez smrti	2,422	0,384	39,727	1	0,000	11,268	5,306	23,931
Constant	-4,574	0,303	227,763	1	0,000	0,010		

U Tabeli 4.10.-25 dato je poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. U multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji beleži se statistička značajnost za ispitivane grupe, pol, brzinu glomerularne filtracije pre operacije, ekstrakorporalnu cirkulaciju, respiratornu insuficijenciju i za broj komplikacija.

Tabela 4.10.-25. Poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne logističke regresije

Varijabla	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR(95% CI)	P value	OR(95% CI)	P value
Grupe	0,124(0,053-0,290)	< 0,0005	0,106(0,038-0,296)	< 0,0005
Pol	0,406(0,199-0,829)	0,013	0,326(0,141-0,758)	0,009
Godine	1,058(1,011-1,107)	0,016	/	ns
Kreatinin pre OP	1,007(1,003-1,010)	< 0,0005	/	ns
Kreatinin posle OP	1,005(1,002-1,008)	0,001	/	ns
GFR1	0,967(0,943-0,991)	0,009	0,965(0,940-0,991)	0,009
GFR2	0,959(0,937-0,982)	< 0,0005	/	ns
Tip KHO	2,327(1,499-3,610)	< 0,0005	/	ns
CABG	6,209(1,750-22,030)	0,005	/	ns
Valv OP	9,418(1,948-45,531)	0,005	/	ns
Ostale KHO	13,722(1,387-135,773)	0,025	/	ns
ECC	1,031(1,022-1,039)	< 0,0005	1,021(1,012-1,031)	< 0,0005
Klema	1,026(1,017-1,036)	< 0,0005	/	ns

Varijabla	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR(95th CI)	P value		OR(95th CI)
Hitna OP	5,934(2,456-14,338)	< 0,0005	/	ns
PeriOP IM	6,525(1,832-23,235)	0,004	/	ns
Poremećaj ritma	4,240(1,953-9,207)	< 0,0005	/	ns
Akutizacija BB	12,128(2,415-60,920)	0,002	/	ns
Resp. insuficijen.	24,520(8,521-70,559)	< 0,0005	6,09(1,392-26,646)	0,016
Pleuralni izliv	11,645(4,392-30,874)	< 0,0005	/	ns
Povratak u šok	14,687(5,004-43,107)	< 0,0005	/	ns
AKIN KLASA	2,450(1,142-5,255)	0,021	/	ns
RIFLE KLASA	3,214(1,824-5,661)	< 0,0005	/	ns
Broj komplikacija	4,016(2,808-5,744)	< 0,0005	2,257(1,433-3,555)	< 0,0005
Komplikacija	11,268(5,306-23,931)	< 0,0005	/	ns

Na osnovu rezultata Hosmer-Lemeshow statističkog testa dobre podobnosti za logističke regresijske modele koji se koristi u modelima predviđanja rizika, pokazano je da je naš model dobro kalibrisan ($p=0,383$), što je prikazano u Tabeli 4.10.-26.

Tabela 4.10.-26. Hosmer - Lemeshow test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	8,263	8	0,408
2	9,010	8	0,341
3	8,394	8	0,396
4	8,161	8	0,418
5	8,530	8	0,383

Hosmer-Lemeshow test je pokazao da je naš model dobar ($p=0,383$).

U Tabeli 4.10.-27 prikane su varijable po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji. Multivarijantna binarna logistička regresija je pokazala da na smrt utiču sledeće varijable:

- Grupa ($p<0,0005$). *Odds ratio* za grupe je 0,106 (0,038-0,296). Bolesnici iz gupe bez CIN imaju skoro 90% manji rizik od pojave smrti.
- Pol utiče na pojavu smrti ($p=0,009$). *Odds ratio* za pol je 0,326 (0,141-0,758). Osobe muškog pola imaju za 67,4% manji rizik od pojave smrti.
- Brzina glomerularne filtracije pre operacije utiče na pojavu smrtnog ishoda ($p=0,009$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije pre operacije je 0,965 (0,940-0,991). Povećanje GRF pre operacije za 1 smanjuje rizik od pojave smrti za 3,5%.

- Ekstrakorporalna cirkulacija utiče na pojavu smrti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,021 (1,012-1,031). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 minut povećava rizik od pojave smrti za 2,0%.
- Respiratorna insuficijencija utiče na pojavu smrti ($p = 0,016$). *Odds ratio* za respiratornu insuficijenciju je 6,090 (1,392-26,646). Bolesnici sa respiratornom insuficijencijom imaju 6,1 puta veći rizik od pojave smrti.
- Broj komplikacija utiče na pojavu smrti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za broj komplikacija je 2,257 (1,433-3,555). Povećanje broja komplikacija za 1 povećava rizik od pojave smrti za 2,25 puta.

Tabela 4.10.-27. Prikaz ispitivanih varijabli po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	GRUPA A	-2,107	0,956	4,858	1	0,028	0,122	0,019	0,792
	Pol/m-ž	-1,170	0,435	7,223	1	0,007	0,310	0,132	0,729
	GFR1	-0,035	0,013	6,578	1	0,010	0,966	0,941	0,992
	ECC	0,021	0,005	18,560	1	0,000	1,021	1,012	1,031
	Poremećaj ritma	-0,482	0,641	0,564	1	0,453	0,618	0,176	2,172
	Resp. Insuff	1,616	0,784	4,247	1	0,039	5,033	1,082	23,404
	AKIN KLASA	-1,013	0,738	1,882	1	0,170	0,363	0,086	1,543
	RIFLE KLASA II	0,621	0,873	0,506	1	0,477	1,860	0,336	10,290
	Broj komplikacija	0,529	0,401	1,736	1	0,188	1,697	0,773	3,724
	Komplikacija	1,083	0,717	2,283	1	0,131	2,953	0,725	12,033
	Constant	-0,097	2,128	0,002	1	0,964	0,908		
Step 5 ^a	GRUPA A	-2,240	0,522	18,408	1	0,000	0,106	0,038	0,296
	Pol/m-ž	-1,119	0,430	6,780	1	0,009	0,326	0,141	0,758
	GFR1	-0,036	0,014	6,858	1	0,009	0,965	0,940	0,991
	ECC	0,021	0,005	19,893	1	0,000	1,021	1,012	1,031
	Resp. Insuf.	1,807	0,753	5,755	1	0,016	6,090	1,392	26,646
	Broj komplikacija	0,814	0,232	12,342	1	0,000	2,257	1,433	3,555
	Constant	0,387	1,435	0,073	1	0,787	1,473		

4.11. Model smrti

$$\text{Suma EX} = -2.240 * \text{GRUPA} - 1.119 * \text{Pol} - 0.036 * \text{GFR1} + 0.021 * \text{ECC} + 1.807 * \text{Resp.Insuf} + 0.814 * \text{Broj Komplikacija} + 0.387$$

$$\text{Model EX} = \exp(\text{Suma EX}) / (1 + \exp(\text{Suma EX})) * 100$$

ROC kriva

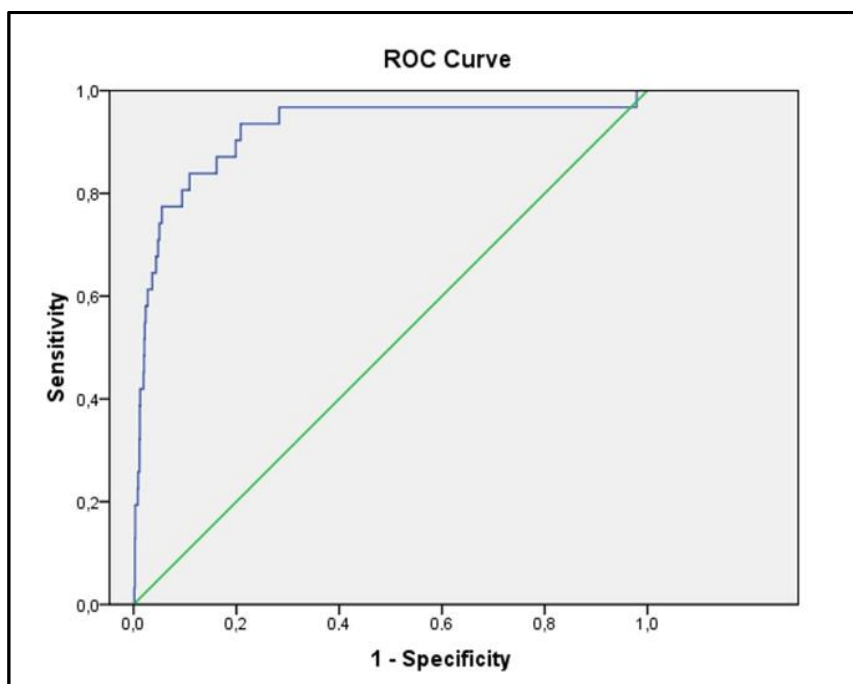
ROC kriva je pokazala da naš model može biti dobar prediktor smrtnog ishoda ($p < 0,0005$; Area=0,920). *Cut off* vrednost za model je 2,5608, senzitivnost 83,9%, a specifičnost 89,1% što je prikazano u *Tabeli 4.11.-1*, *Tabeli 4.11.-2* i na *Slici 4.11.-1*.

Tabela 4.11.-1. Area Under the Curve
Test Result Variable(s): Model smrti

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,920	0,032	0,000	0,857	0,983

Tabela 4.11.-2. Coordinates of the Curve
Test Result Variable(s): Model smrti

	Sensitivity	1 - Specificity
-1,0000	1,000	1,000
0,0085	1,000	0,999
0,0309	1,000	0,998
2,4981	0,839	0,111
2,5108	0,839	0,111
2,5382	0,839	0,110
2,5608	0,839	0,109
2,5705	0,806	0,109
2,5742	0,806	0,108
78,2339	0,000	0,002
79,9294	0,000	0,001
82,6187	0,000	0,000



Slika 4.11.-1. ROC kriva

4.12. MACE

Binarna logistička regresija - univarijantna

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ispitivane grupe utiči na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za grupe je 0,347 (0,198-0,609). Bolesnici iz grupe bez CIN imaju 65,0% manji rizik od pojave smrti, što je dato u Tabeli 4.12.-1.

Tabela 4.12.-1. MACE - grupe

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GRUPA A	-1,057	0,286	13,614	1	0,000	0,347	0,198	0,609
Constant	0,389	0,556	0,490	1	0,484	1,476		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da godine utiči na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za godine je 1,032 (1,014-1,051). Povećanje godina za jedan povećava rizik od pojave MACE za 3,2%, što je dato u Tabeli 4.12.-2.

Tabela 4.12.-2. MACE - godine

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Godine	0,032	0,009	12,180	1	0,000	1,032	1,014	1,051
Constant	-3,735	0,608	37,803	1	0,000	0,024		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da kreatinin pre operacije utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za kreatinin pre operacije je 1,005 (1,002-1,008). Povećanje kreatinina pre operacije za 1 povećava rizik od pojave MACE za 0,5%, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-3*.

Tabela 4.12-3. MACE - kreatinin pre operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kreat. pre	0,005	0,002	13,011	1	0,000	1,005	1,002	1,008
Constant	-2,255	0,185	148,894	1	0,000	0,105		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da kreatinin posle operacije utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za kreatinin posle operacije je 1,006 (1,003-1,008). Povećanje kreatinina posle operacije za 1 povećava rizik od pojave MACE za 0,6%, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-4*.

Tabela 4.12.-4. MACE - kreatinin posle operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kreat. posle	0,006	0,001	16,813	1	0,000	1,006	1,003	1,008
Constant	-2,273	0,171	177,018	1	0,000	0,103		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da brzina glomerularne filtracije pre operacije utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije pre operacije je 0,981 (0,971-0,992). Povećanje brzine glomerularne filtracije pre operacije za 1 smanjuje rizik od pojave MACE za 2,0%, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-5*.

Tabela 4.12.-5. MACE - brzina glomerularne filtracije pre operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GFR1	-0,019	0,005	12,315	1	0,000	0,981	0,971	0,992
Constant	-0,696	0,278	6,286	1	0,012	0,499		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da brzina glomerularne filtracije posle operacije utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za brzinu GRF posle operacije je 0,982 (0,973-0,991). Povećanje brzine glomerularne filtracije posle operacije za 1 smanjuje rizik od pojave MACE za 2,0%, što je dato u *Tabeli 4.12.-6*.

Tabela 4.12.-6. MACE - brzina glomerularne filtracije posle operacije

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	GFR2	-0,018	0,005	14,128	1	0,000	0,982	0,973	0,991
	Constant	-0,721	0,253	8,110	1	0,004	0,486		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da tip kardiohirurških operacija utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za tip kardiohirurških operacija je 1,690 (1,404-2,035). Bolesnici kod kojih je rađena koronarna hirurgija imaju 1,7 puta manji rizik od pojave MACE u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena valvularna hirurgija. Bolesnici kod kojih je rađena valvularna hirurgija imaju 1,7 puta manji rizik od pojave MACE u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena kombinovana hirurgija, što je prikazano u Tabeli 4.12.-7.

Tabela 4.12.-7. MACE - tip kardiohirurških operacija

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Tip	0,525	0,095	30,756	1	0,000	1,690	1,404	2,035
	Constant	-2,579	0,193	179,441	1	0,000	0,076		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da koronarna hirurgija utiče na pojavu MACE ($p = 0,006$). *Odds ratio* za koronarnu hirurgiju je 3,251 (1,403-7,533). Bolesnici kod kojih je ranije rađena koronarna hirurgija imaju skoro 3,5 puta veći rizik od pojave MACE, što je prikazano u Tabeli 4.12.-8.

Tabela 4.12.-8. MACE - koronarna hirurgija

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	CABG	1,179	0,429	7,557	1	0,006	3,251	1,403	7,533
	Constant	-1,690	0,078	467,545	1	0,000	0,185		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da valvularna operacija utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za valvularnu operaciju je 9,482 (2,750-32,697). Bolesnici kod kojih je ranije rađena valvularna operacija imaju 9,5 puta veći rizik od pojave MACE, što je prikazano u Tabeli 4.12.-9.

Tabela 4.12.-9. MACE - valvularna operacija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Valv OP	2,249	0,632	12,684	1	0,000	9,482	2,750	32,697
Constant	-1,690	0,078	472,463	1	0,000	0,185		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ekstrakorporalna cirkulacija utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,016 (1,011-1,020). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 povećava rizik od pojave MACE za 1,6%, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-10*.

Tabela 4.12-10. MACE - ekstrakorporalna cirkulacija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ECC	0,016	0,002	48,573	1	0,000	1,016	1,011	1,020
Constant	-2,948	0,210	196,618	1	0,000	0,052		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da klema utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za klemu je 1,016 (1,011-1,022). Povećanje kleme za 1 povećava rizik od pojave MACE za 1,6%, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-11*.

Tabela 4.12.-11. MACE - klema

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Klema	0,016	0,003	39,226	1	0,000	1,016	1,011	1,022
Constant	-2,793	0,206	184,133	1	0,000	0,061		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da hitna operacija utiče na pojavu MACE ($p = 0,010$). *Odds ratio* za hitnu operaciju je 2,109 (1,198-3,713). Bolesnici kod kojih je rađena hitna operacija imaju za 2 puta veći rizik od pojave MACE, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-12*.

Tabela 4.12.-12. MACE - hitna operacija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Hitna	0,746	0,288	6,695	1	0,010	2,109	1,198	3,713
Constant	-1,706	0,080	455,817	1	0,000	0,182		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da kardiomegalija utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za kardiomegaliju je 1,933 (1,402-2,663). Bolesnici sa kardiomegalijom imaju skoro 2 puta veći rizik od pojave MACE, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-13.*

Tabela 4.12.-13. MACE - kardiomegalija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kardiomeg.	0,659	0,164	16,218	1	0,000	1,933	1,402	2,663
Constant	-1,849	0,094	384,032	1	0,000	0,157		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da srčana slabost utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za srčanu slabost je 2,206 (1,512-3,218). Bolesnici sa srčanom slabošću imaju 2,2 puta veći rizik od pojave MACE, što je prikazano u *Tabeli 4.12.-14.*

Tabela 4.12.-14. MACE - srčana slabost

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Srč. slabost	0,791	0,193	16,833	1	0,000	2,206	1,512	3,218
Constant	-1,791	0,086	431,451	1	0,000	0,167		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da AKIN klasa utiče na pojavu MACE ($p = 0,002$). *Odds ratio* za AKIN klasu je 2,519 (1,408-4,504). Povećanje AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave MACE za 2,5 puta (*Tabela 4.12.-15.*)

Tabela 4.12.-15. MACE - AKIN klasa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a AKIN klasa	0,924	0,297	9,703	1	0,002	2,519	1,408	4,504
Constant	-1,696	0,078	470,291	1	0,000	0,183		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da RIFLE klasa utiče na pojavu MACE ($p = 0,001$). *Odds ratio* za RIFLE klasu je 1,971 (1,343-2,892). Povećanje RIFLE klase za 1 povećava rizik od pojave MACE za 2 puta (*Tabela 4.12.-16.*)

Tabela 4.12-16. MACE - RIFLE klasa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a RIFLE klasa	0,678	0,196	12,023	1	0,001	1,971	1,343	2,892
Constant	-1,734	0,081	455,917	1	0,000	0,177		

U Tabeli 4.12.-17 dato je poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. U multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji beleži se statistička značajnost za ispitivane grupe, kreatinin posle operacije, valvularnu operaciju, ekstrakorporalnu cirkulaciju, hitnu operaciju, kardiomegaliju i srčanu slabost.

Tabela 4.12.-17. Poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne logističke regresije

Varijabla	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR(95% CI)	P value	OR(95% CI)	P value
Grupe	0,347(0,198-0,609)	< 0,0005	1,026(1,007-1,045)	0,006
Godine	1,032(1,014-1,051)	< 0,0005	/	ns
Kreatinin pre OP	1,005(1,002-1,008)	< 0,0005	/	ns
Kreatinin posle OP	1,006(1,003-1,008)	< 0,0005	1,004(1,001-1,006)	0,003
GFR1	0,981(0,971-0,992)	< 0,0005	/	ns
GFR2	0,982(0,973-0,991)	< 0,0005	/	ns
Tip KHO	1,690(1,404-2,035)	< 0,0005	/	ns
CABG	3,251(1,403-7,533)	0,006	/	ns
Valv OP	9,482(2,750-32,697)	< 0,0005	5,509(1,484-20,443)	0,011
ECC	1,016(1,011-1,020)	< 0,0005	1,013(1,008-1,018)	< 0,0005
Klema	1,016(1,011-1,022)	< 0,0005	/	ns
Hitna OP	2,109(1,198-3,713)	0,010	2,323(1,272-4,244)	0,006
Kardiomegalija	1,933(1,402-2,663)	< 0,0005	1,628(1,150-2,305)	0,006
Srčana slabost	2,206(1,512-3,218)	< 0,0005	1,594(1,060-2,399)	0,025
AKIN klasa	2,519(1,408-4,504)	0,002	/	ns
RIFLE klasa	1,971(1,343-2,892)	0,001	/	ns

Na osnovu rezultata Hosmer-Lemeshow statističkog testa dobre podobnosti za logističke regresijske modele koji se koristi u modelima predviđanja rizika, pokazano je da je naš model dobro kalibrisan (p=0,985), što je prikazano u Tabeli 4.12.-18.

Tabela 4.12.-18. Hosmer - Lemeshow test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	5,300	8	0,725
2	4,979	8	0,760
3	6,007	8	0,646
4	6,901	8	0,547
5	5,023	8	0,755
6	9,231	8	0,323
7	3,070	8	0,930
8	1,879	8	0,985

Hosmer-Lemešov test je pokazao da je naš model dobar (p=0,985).

U Tabeli 4.12.-19 prikane su varijable po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji. Multivarijantna binarna logistička regresija je pokazala da na pojavu MACE istovremeno utiču sledeće varijable:

- Godine (p=0.006). *Odds ratio* za godine je 1,026 (1,007-1,045). Povećanje godina za jedan povećava rizik od pojave MACE za 2,6%.
- Kreatinin posle operacije (p=0,003). *Odds ratio* za kreatinin posle operacije je 1,004 (1,001-1,006). Povećanje kreatinina posle operacije za jedan povećavi rizik od pojave MACE za 0,4%.
- Valvularna operacija (p=0,011). *Odds ratio* za valvularnu operaciju je 5,509 (1,484-20,443). Bolesnici sa ranijom valvularnom operacijom imaju 5,5 puta veći rizik od pojave MACE.
- Ekstrakorporalna cirkulacija (p<0,0005). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,013 (1,008-1,018). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za jedan povećava rizik od pojava MACE za skoro 1,5%.
- Kardiomegalija (p=0,006). *Odds ratio* za kardiomegaliju je 1,628 (1,150-2,305). Bolesnici sa kardiomegalijom imaju skoro 63,0% veći rizik od pojave MACE.
- Srčana slabost (p=0,025). *Odds ratio* za srčanu slabost je 1,594 (1,060-2,399). Bolesnici sa srčanom slabošću imaju 60,0% veći rizik od pojave MACE.

Tabela 4.12.-19. Prikaz ispitivanih varijabli po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	GRUPA A	-0,435	0,543	0.642	1	0,423	0,647	0,223	1,876
	godine	0,025	0,010	6.440	1	0,011	1,025	1,006	1,045
	Kreatinin pre	0,001	0,004	0.037	1	0,847	1,001	0,993	1,009
	Kreatinin posle	0,002	0,003	0.322	1	0,570	1,002	0,995	1,009
	GFR1	-0,014	0,010	1.784	1	0,182	0,986	0,966	1,007
	GFR2	0,012	0,008	2.051	1	0,152	1,012	0,996	1,028
	ValvOP	1,732	0,678	6.532	1	0,011	5,652	1,498	2,333
	ECC	0,013	0,007	3.295	1	0,069	1,013	0,999	1,027
	klema	-0,001	0,008	0.005	1	0,942	0,999	0,983	1,016
	hitna	0,801	0,318	6.341	1	0,012	2,227	1,194	4,153
	Kardiomegalija	0,476	0,179	7.101	1	0,008	1,609	1,134	2,284
	Srčana slabost	0,444	0,210	4.462	1	0,035	1,560	1,033	2,356
	AKIN klasa	0,288	0,529	0.295	1	0,587	1,333	0,473	3,761
	RIFLE klasa	0,300	0,417	0.517	1	0,472	1,349	0,596	3,054
	Constant	-4,004	1,592	6.328	1	0,012	0,018		
Step 8 ^a	Godine	0,026	0,009	7.410	1	0,006	1,026	1,007	1,045
	Kreatinin posle	0,004	0,001	8.631	1	0,003	1,004	1,001	1,006
	ValvOP	1,706	0,669	6.505	1	0,011	5,509	1,484	20,443
	ECC	0,013	0,002	28.995	1	0,000	1,013	1,008	1,018
	Hitna	0,843	0,307	7.520	1	0,006	2,323	1,272	4,244
	Kardiomegal.	0,487	0,177	7.541	1	0,006	1,628	1,150	2,305
	Srčana slabost	0,467	0,209	5.006	1	0,025	1,594	1,060	2,399
	Constant	-5,079	0,661	59.076	1	0,000	0,006		

4.13. Model MACE

$$\text{Suma MACE} = 0.026 * \text{godine} + 0.004 * \text{kreatinin posleOP} + 1.706 * \text{Valv OP} + 0.013 * \text{ECC} + 0.843 * \text{Hitna} + 0.487 * \text{Kardiomegalija} + 0.467 * \text{Srč.slabost} - 5.079$$

$$\text{Model MACE} = \exp(\text{Suma MACE}) / (1 + \exp(\text{Suma MACE})) * 100$$

ROC kriva

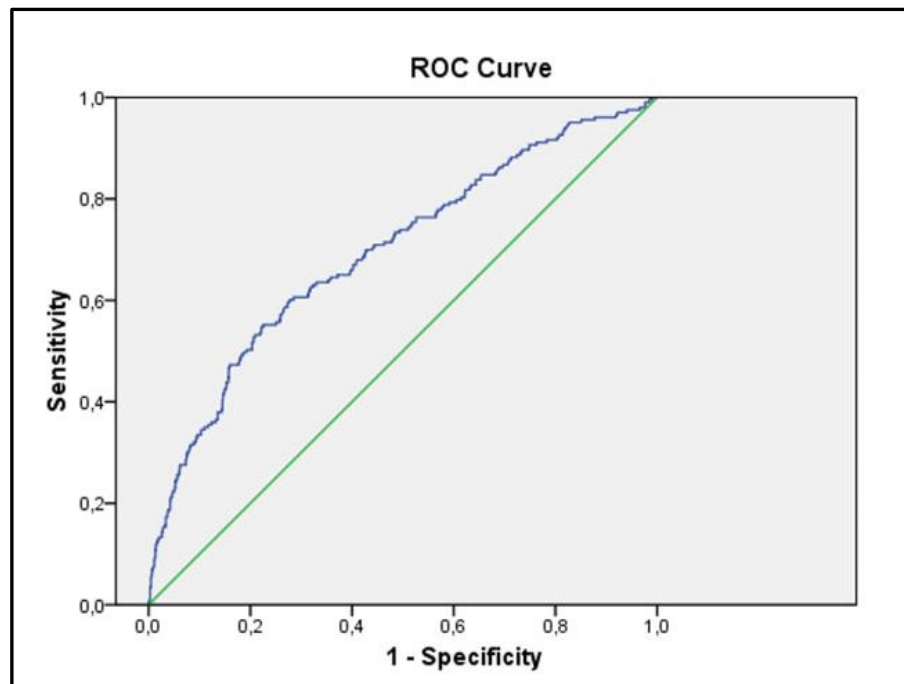
Roc analiza je pokazala da Model za MACE nije baš dobra prediktor za MACE ($p < 0,0005$; Area=0,696). Zbog relativno male površine ispod ROC krive (Area) naš model nije adekvatan. Cut off bi bio 18,626, senzitivnost 60,6%, a specifičnost 71,5%, što je prikazano u Tabeli 4.13.-1, Tabeli 4.13.-2 i na Slici 4.13.-1.

Tabela 4.13.-1. Area Under the Curve
Test Result Variable(s): Model MACE

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,696	0,021	0,000	0,654	0,738

Tabela 4.13.-2. Coordinates of the Curve
Test Result Variable(s): Model MACE

	Sensitivity	1 - Specificity
3,4447	1,000	1,000
4,5246	1,000	0,999
18,5805	0,606	0,288
18,6032	0,606	0,286
18,6260	0,606	0,285
18,7171	0,601	0,280
18,7704	0,601	0,278
79,2534	0,005	0,002
80,1230	0,005	0,001
85,1515	0,005	0,000
91,1322	0,000	0,000



Slika 4.13.-1. ROC kriva

4.14. Akutizacija bubrežne bolesti

Binarna logistička regresija - univarijantna

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ispitivane grupe utiču na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,001$). *Odds ratio* za ispitivane grupe je 0,093 (0,023-0,382). Bolesnici iz grupe bez CIN imaju za 90,0% manji rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-1*.

Tabela 4.14.-1. Akutizacija bubrežne bolesti - grupa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GRUPA A	-2,375	0,720	10,874	1	0,001	0,093	0,023	0,382
Constant	-0,552	1,254	0,194	1	0,660	0,576		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da kreatinin pre operacije utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,014$). *Odds ratio* za kreatinin pre operacije je 1,007 (1,001-1,012). Povećanje kreatinina pre operacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za skoro 1,0%, što je dato u *Tabeli 4.14.-2*.

Tabela 4.14.-2. Akutizacija bubrežne bolesti - kreatinin pre operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kreat. pre	0,007	0,003	6,055	1	0,014	1,007	1,001	1,012
Constant	-5,754	0,521	122,171	1	0,000	0,003		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da kreatinin posle operacije utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p<0,0005$). *Odds ratio* za kreatinin posle operacije je 1,008 (1,004-1,012). Povećanje kreatinina posle operacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za skoro 1,0% (*Tabela 4.14.-3*).

Tabela 4.14.-3. Akutizacija bubrežne bolesti - kreatinin posle operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kreat. posle	0,008	0,002	16,643	1	0,000	1,008	1,004	1,012
Constant	-6,079	0,504	145,729	1	0,000	0,002		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da AKIN klasa utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,003$). *Odds ratio* za AKIN klasu je 2,792 (1,412-5,522). Povećanje AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 2,8 puta, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-4*.

Tabela 4.14.-4. Akutizacija bubrežne bolesti - AKIN klasa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a AKIN	1,027	0,348	8,708	1	0,003	2,792	1,412	5,522
Constant	-6,138	0,560	120,321	1	0,000	0,002		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da brzina glomerularne filtracije pre operacije utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,002$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije pre operacije je 0,930 (0,889-0,973). Povećanje brzine glomerularne filtracije pre operacije za 1 smanjuje rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 7,0%, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-5*.

Tabela 4.14.-5. Akutizacija bubrežne bolesti - GRF pre operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GFR1	-0,072	0,023	9,839	1	0,002	0,930	0,889	0,973
Constant	-1,654	0,942	3,081	1	0,079	0,191		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da brzina glomerularne filtracije posle operacije utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p<0,0005$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije posle operacije je 0,877 (0,834-0,924). Povećanje brzine glomerularne filtracije posle operacije za 1 smanjuje rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 13,0%, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-6*.

Tabela 4.14.-6. Akutizacija bubrežne bolesti - GRF posle operacije

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a GFR2	-0,131	0,026	25,067	1	0,000	0,877	0,834	0,924
Constant	0,124	0,771	0,026	1	0,873	1,131		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da tip operacije utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,006$). *Odds ratio* za tip operacije je 3,462 (1,419-8,446). Bolesnici koji su imali valvularnu operaciju imaju za 3,5 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti u odnosu na bolesnike sa koronarnom operacijom. Bolesnici sa kombinovanom operacijom imaju za 3,5 puta veći rizik od pojave akutizacije BB u odnosu na bolesnike sa valvularnom operacijom, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-7*.

Tabela 4.14.-7. Akutizacija bubrežne bolesti - tip operacije

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Tip	1,242	0,455	7,448	1	0,006	3,462	1,419	8,446
	Constant	-7,485	1,159	41,699	1	0,000	0,001		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ekstrakorporalna cirkulacija utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p<0,0005$). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,031 (1,018-1,044). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 3,0%, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-8*.

Tabela 4.14.-8. Akutizacija bubrežne bolesti - ekstrakorporalna cirkulacija

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	ECC	0,030	0,006	22,037	1	0,000	1,031	1,018	1,044
	Constant	-7,922	0,892	78,860	1	0,000	0,000		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da klema utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,001$). *Odds ratio* za klemu je 1,025 (1,010-1,040). Povećanje kleme za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 2,5%, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-9*.

Tabela 4.14.-9. Akutizacija bubrežne bolesti - klema

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Klema	0,025	0,008	10,814	1	0,001	1,025	1,010	1,040
	Constant	-6,872	0,787	76,188	1	0,000	0,001		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da hitna operacija utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,037$). *Odds ratio* za hitnu operaciju je 5,429 (1,105-26,667). Bolesnici sa hitnom operacijom imaju za 5,5 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-10*.

Tabela 4.14.-10. Akutizacija bubrežne bolesti - hitna operacija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Hitna	1,692	0,812	4,339	1	0,037	5,429	1,105	26,667
Constant	-5,142	0,379	183,981	1	0,000	0,006		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da količina kontrasta data prilikom koronarografije ne utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,069$), indikativno, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-11*.

Tabela 4.14.-11. Akutizacija bubrežne bolesti – količina kontrasta

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kontrast	-0,026	0,014	3,299	1	0,069	0,974	0,947	1,002
Constant	-2,636	1,193	4,885	1	0,027	0,072		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da poremećaj ritma utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,004$). *Odds ratio* za poremećaj ritma je 6,895 (1,829-25,995). Bolesnici sa poremećajem ritma imaju skoro 7 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-12*.

Tabela 4.14.-12. Akutizacija bubrežne bolesti - poremećaj ritma

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Por. ritma	1,931	0,677	8,130	1	0,004	6,895	1,829	25,995
Constant	-5,420	0,448	146,215	1	0,000	0,004		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da respiratorna insuficijencija utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,004$). *Odds ratio* za respiratornu insuficijenciju je 9,140 (1,083-77,159). Bolesnici sa respiratornom insuficijencijom imaju 9 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti, što je prikazano u *Tabeli 4.14.-13*.

Tabela 4.14.-13. Akutizacija bubrežne bolesti - respiratorna insuficijencija

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Resp.ins.	2,213	1,088	4,133	1	0,042	9,140	1,083	77,159
Constant	-5,046	0,355	202,382	1	0,000	0,006		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da pleuralni izliv utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za pleuralni izliv je 22,000 (5,235-92,451). Bolesnici sa pleuralnim izlivom imaju 22 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti, što je prikazano u Tabeli 4.14.-14.

Tabela 4.14.-14. Akutizacija bubrežne bolesti - pleuralni izliv

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Pleural. izliv	3,091	0,732	17,808	1	0,000	22,000	5,235	92,451
Constant	-5,325	0,409	169,286	1	0,000	0,005		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da AKIN klasa utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za AKIN klasu je 7,109 (3,267-15,470). Povećanje AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 7 puta, što je prikazano u Tabeli 4.14.-15.

Tabela 4.14.-15. Akutizacija bubrežne bolesti - AKIN klasa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a AKIN klasa	1,961	0,397	24,446	1	0,000	7,109	3,267	15,470
Constant	-5,322	0,398	179,149	1	0,000	0,005		

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da RIFLE klasa utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za RIFLE klasu je 6,249 (3,040-12,844). Povećanje RIFLE klase za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 6 puta, što je prikazano u Tabeli 4.14.-16.

Tabela 4.14.-16. Akutizacija bubrežne bolesti - RIFLE klasa

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a RIFLE klasa	1,832	0,368	24,848	1	0,000	6,249	3,040	12,844
Constant	-5,529	0,433	163,123	1	0,000	0,004		

4.15. Model akutizacije bubrežne bolesti 1

U Tabeli 4.15.-1 dato je poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. U multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji beleži se statistička značajnost za pol, AKIN klasifikaciju, brzinu glomerularne filtracije pre operacije, ekstrakorporalnu cirkulaciju i poremećaj ritma.

Tabela 4.15.-1. Poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne logističke regresije

Varijabla	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR(95th CI)	P value	OR(95th CI)	P value
Grupe	0,093(0,023-0,382)	0,001	/	ns
Pol	/	ns	0,125(0,019-0,837)	0,032
Kreatinin pre OP	1,007(1,001-1,012)	0,014	/	ns
Kreatinin posle OP	1,008(1,004-1,012)	< 0,0005	/	ns
AKIN	2,792(1,412-5,522)	0,003	63,320(6,670-601,136)	< 0,0005
GFR1	0,930(0,889-0,973)	0,002	0,868(0,803-0,939)	< 0,0005
GFR2	0,877(0,834-0,924)	< 0,0005	/	ns
Tip KHO	3,462(1,419-8,446)	0,006	/	ns
ECC	1,031(1,018-1,044)	< 0,0005	1,033(1,011-1,055)	0,003
Klema	1,025(1,010-1,040)	0,001	/	ns
Hitna OP	5,429(1,105-26,667)	0,037	/	ns
Poremećaj ritma	6,895(1,829-25,995)	0,004	11,434(1,526-85,694)	0,018
Respirat. insuf.	9,140(1,083-77,159)	0,042	/	ns
Pleuralni izliv	22,000(5,235-9,451)	< 0,0005	7,601(1,269-45,521)	0,026
AKIN klasa	7,109(3,267-15,470)	< 0,0005	/	ns
RIFLE klasa	6,249(3,040-12,844)	< 0,0005	/	ns

Na osnovu rezultata Hosmer-Lemeshow statističkog testa dobre podobnosti za logističke regresijske modele koji se koristi u modelima predviđanja rizika, pokazano je da je naš model dobro kalibrisan ($p=1,000$), što je prikazano u Tabeli 4.15.-2.

Tabela 4.15.-2. Hosmer - Lemeshow test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	0,032	8	1,000
2	0,030	8	1,000
3	0,032	8	1,000
4	0,032	8	1,000
5	0,034	8	1,000
6	0,036	8	1,000
7	0,039	8	1,000
8	0,042	8	1,000
9	0,250	8	1,000

Hosmer-Lemešov test je pokazao da naš model dobar (p=1,000).

U Tabeli 4.15.-3 prikane su varijable po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji. Multivarijantna binarna logistička regresija je pokazala da na pojavu akutizacije istovremeno utiču sledeće varijable:

- Pol (p=0,032). *Odds ratio* za pol je 0,125 (0,019-0,837). Bolesnici muškog pola imaju za 82,0% manji rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti.
- AKIN (p<0,0005). *Odds ratio* za AKIN je 63,320 (6,670-601,136). Povećanje AKIN za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 63 puta.
- Brzina glomerularne filtracije pre operacije (p<0,0005). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije je 0,868 (0,803-0,939). Povećanje brzine glomerularne filtracije za 1 smanjuje rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 13,0%.
- Ekstrakorporalna cirkulacija (p=0,003). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,033 (1,011-1,055). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 3,3%.
- Poremećaj ritma (p=0,018). *Odds ratio* za poremećaj ritma je 11,434 (1,526-85,694). Bolesnici sa poremećajem ritma imaju za 11,5 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti.
- Pleuralni izliv (p=0,026). *Odds ratio* za pleuralni izliv je 7,601 (1,269-45,521). Bolesnici sa pleuralnim izlivom imaju za 7,6 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti.

Tabela 4.15.-3. Prikaz ispitivanih varijabli po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	GRUPA A	0,401	2,621	0,023	1	0,878	1,493	0,0009	254,304
	Kreatinin pre	-0,059	0,036	2,590	1	0,108	0,943	0,878	1,013
	GFR1	-0,373	0,190	3,844	1	0,050	0,689	0,474	1,000
	GFR2	-0,118	0,175	0,452	1	0,501	0,889	0,630	1,253
	Tip	0,233	0,863	0,073	1	0,788	1,262	0,232	6,854
	ECC	0,038	0,017	4,764	1	0,029	1,039	1,004	1,075
	Hitna	0,391	1,580	0,061	1	0,804	1,479	0,067	32,700
	Poremećaj ritma	3,171	1,445	4,817	1	0,028	23,823	1,404	404,277
	Resp .Insuff	-0,291	1,629	0,032	1	0,858	0,748	0,031	18,224
	Pleuralni izliv	2,797	1,191	5,518	1	0,019	16,389	1,589	169,010
	AKIN klasa	0,558	2,707	0,043	1	0,837	1,748	0,009	352,106
	RIFLE klasa	1,423	1,978	0,518	1	0,472	4,150	0,086	200,277
	AKIN	2,697	6,163	0,192	1	0,662	14,842	0,000	2616761.725
	Pol/m-ž	-2,327	1,256	3,432	1	0,064	0,098	0,008	1.145
	Constant	12,041	14,418	0,697	1	0,404	169607.180		
Step 9 ^a	GFR1	-0,141	0,040	12,454	1	0,000	0,868	0,803	0,939
	ECC	0,032	0,011	8,923	1	0,003	1,033	1,011	1,055
	Poremećaj ritma	2,437	1,028	5,621	1	0,018	11,434	1,526	85,694
	Pleuralni izliv	2,028	0,913	4,933	1	0,026	7,601	1,269	45,521
	AKIN	4,148	1,148	13,050	1	0,000	63,320	6,670	601,136
	Pol/m-ž	-2,076	0,969	4,593	1	0,032	0,125	0,019	0,837
	Constant	-7,490	1,883	15,822	1	0,000	0.001		

Model

$$\text{Suma AKUT1} = -2.076 \cdot \text{pol} + 4.148 \cdot \text{Akin} - 0.141 \cdot \text{GFR1} + 0.032 \cdot \text{ECC} + \\ 2.437 \cdot \text{Porem.Ritma} + 2.028 \cdot \text{Pleuralni izliv} - 7.490$$

$$\text{MODEL AKUT1} = \exp(\text{Suma_AKUT1}) / (1 + \exp(\text{Suma_AKUT1})) \cdot 100$$

ROC kriva

Roc analiza je pokazala da naš model može biti dobar prediktor za akutizaciju bubrežne bolesti (Area=0,987; p<0,0005). Cut off za model je 1,4408, senzitivnost je 100,0%, a specifičnost je 95,06%, što je dato u Tabeli 4.15.-4, Tabeli 4.15.-5 i na Slici 4.15.-1.

Tabela 4.15.-4. Area Under the Curve

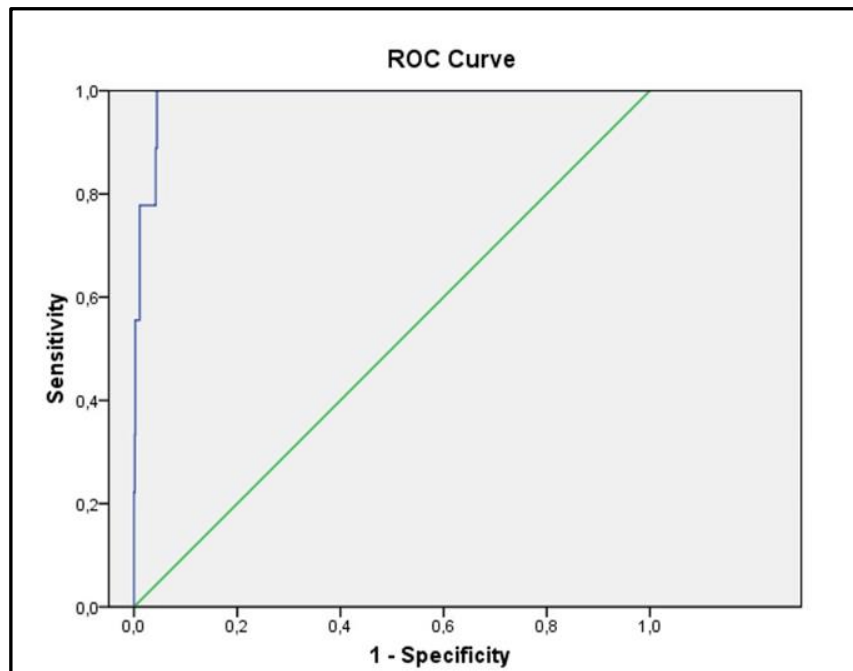
Test Result Variable(s): Model akutizacije bubrežne bolesti 1

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,987	0,006	0,000	0,976	0,999

Tabela 4.15.-5. Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): Model akutizacije bubrežne bolesti 1

	Sensitivity	1 - Specificity
-1,0000	1,000	1,000
0,0000	1,000	0,999
0,0000	1,000	0,998
0,0023	1,000	0,664
1,3537	1,000	0,045
1,4408	1,000	0,044
1,5099	0,889	0,044
49,1882	0,222	0,001
71,3548	0,222	0,000
94,1896	0,111	0,000
100,9816	0,000	0,000



Slika 4-15.-1. ROC kriva

4.16. Model akutizacija bubrežne bolesti 2

U Tabeli 4.16.-1 prikazano je poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. U multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji beleži se statistička značajnost za pol, AKIN klasifikaciju, brzinu glomerularne filtracije pre operacije, ekstrakorporalnu cirkulaciju i poremećaj ritma.

Tabela 4.16.-1. Poređenje rezultata univarijantne i multivarijantne logističke regresije

Varijabla	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR(95th CI)	P value	OR(95th CI)	P value
Grupe	0,093(0,023-0,382)	0,001	/	ns
Kreatinin pre OP	1,007(1,001-1,012)	0,014	/	ns
Kreatinin posle OP	1,008(1,004-1,012)	< 0,0005	/	ns
AKIN	2,792(1,412-5,522)	0,003	39,228(4,363-352,685)	0,001
GFR1	0,930(0,889-0,973)	0,002	0,890(0,836-0,948)	< 0,0005
GFR2	0,877(0,834-0,924)	< 0,0005	/	ns
Tip KHO	3,462(1,419-8,446)	0,006	/	ns
ECC	1,031(1,018-1,044)	< 0,0005	1,032(1,014-1,050)	< 0,0005
Klema	1,025(1,010-1,040)	0,001	/	ns
Hitna OP	5,429(1,105-26,667)	0,037	/	ns
Poremećaj ritma	6,895(1,829-25,995)	0,004	7,117(1,285-39,405)	0,025
Respiratorna Insuf.	9,140(1,083-77,159)	0,042	/	ns
Pleuralni izliv	22,000(5,235-92,451)	< 0,0005	/	ns
AKIN klasa	7,109(3,267-15,470)	< 0,0005	/	ns
RIFLE klasa	6,249(3,040-12,844)	< 0,0005	/	ns

Na osnovu rezultata Hosmer-Lemeshow statističkog testa dobre podobnosti za logističke regresijske modele koji se koristi u modelima predviđanja rizika, pokazano je da je naš model dobro kalibrisan ($p=0,999$), što je prikazano u Tabeli 4.16.-2.

Tabela 4.16.-2. Hosmer - Lemeshow test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	1,013	8	0,998
2	1,018	8	0,998
3	1,026	8	0,998
4	0,928	8	0,999
5	0,967	8	0,998
6	0,906	8	0,999

Hosmer-Lemešov test je pokazao da je naš model dobar ($p=0,999$).

U Tabeli 4.16.-3 prikane su varijable po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji. Multivarijantna binarna logistička regresija je pokazala da na pojavu akutizacije istovremeno utiču sledeće varijable:

- AKIN (p=0,001). *Odds ratio* za AKIN je 39,228 (4,363-352,685). Povećanje AKIN za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za skoro 40 puta.
- Brzina GRF pre operacije (p<0,0005). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije pre operacije je 0,890 (0,836-0,948). Povećanje brzine glomerularne filtracije pre operacije za jedan smanjuje rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 11,0%.
- Ekstrakorporalna cirkulacija (p<0,0005). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,032 (1,014-1,050). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 3,2%.
- Poremećaj ritma (p=0,025). *Odds ratio* za poremećaj ritma je 7,117 (1,285-39,405). Bolesnici sa poremećajem ritma imaju za 7 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti.

Tabela 4.16.-3. Prikaz ispitivanih varijabli po multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	GRUPA A	1,059	1,900	0,310	1	0,577	2,883	0,070	119,513
	AKIN	4,012	3,661	1,201	1	0,273	5,274	0,042	72233.746
	GFR1	-0,103	0,100	1,060	1	0,303	0,902	0,741	1,098
	GFR2	-0,016	0,106	0,024	1	0,877	0,984	0,800	1,210
	Tip	0,409	0,670	0,373	1	0,541	1,506	0,405	5,598
	ECC	0,027	0,011	6,031	1	0,014	1,027	1,005	1,049
	Hitna	0,741	1,268	0,342	1	0,559	2,099	0,175	25,214
	Porem. ritma	1,809	0,919	3,874	1	0,049	6,106	1,008	37,009
	Resp. Insuff	0,407	1,501	0,073	1	0,786	1,502	0,079	28,442
	Constant	-10,816	6,912	2,449	1	0,118	0,000		
Step 6 ^a	AKIN	3,669	1,121	10,724	1	0,001	39,228	4,363	352,685
	GFR1	-0,116	0,032	13,260	1	0,000	0,890	0,836	0,948
	ECC	0,031	0,009	12,555	1	0,000	1,032	1,014	1,050
	Por. ritma	1,962	0,873	5,051	1	0,025	7,117	1,285	39,405
	Constant	-8,131	1,718	22,391	1	0,000	0,000		

Model

Suma AKUT2 = 3.669*Akin -0.116*GFR1 + 0.03*ECC + 1.962*Porem.Ritma – 8.131

MODEL AKUT2 = exp(Suma_AKUT2)/(1+exp(Suma_AKUT2))*100

ROC kriva

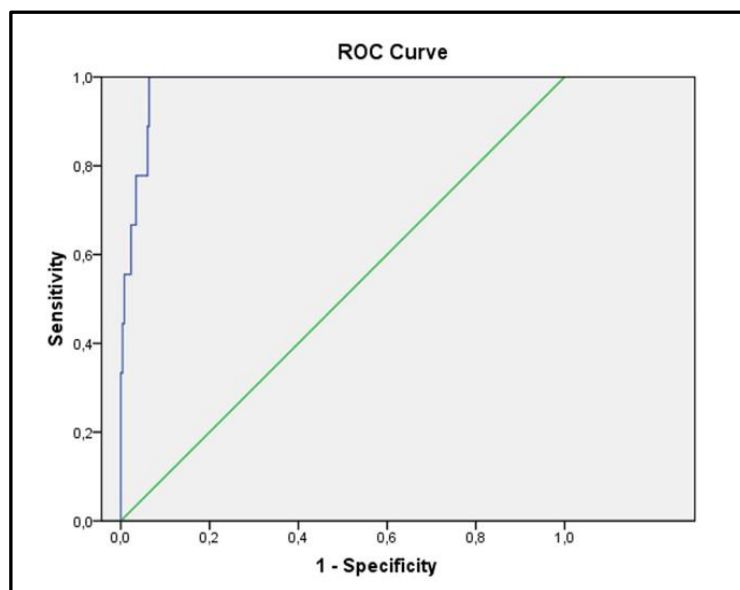
Roc analiza je pokazala da naš model može biti dobar prediktor za akutizaciju bubrežne bolesti (Area=0,979; $p<0,0005$). Cut off za model je 97,2251, senzitivnost je 100,0%, a specifičnost 93,0%, što je prikazano u *Tabeli 4.16.-4*, *Tabeli 4.16.-5* i na *Slici 4.16.-1*.

Tabela 4.16.-4. Area Under the Curve
Test Result Variable(s): Model akutizacije bubrežne bolesti 2

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,979	0,009	0,000	0,962	0,995

Tabela 4.16.-5. Coordinates of the Curve
Test Result Variable(s): Model akutizacije bubrežne bolesti 2

	Sensitivity	1 - Specificity
-1,0000	1,000	1,000
0,0000	1,000	0,999
0,0044	1,000	0,998
0,0144	1,000	0,998
0,0584	1,000	0,997
0,1090	1,000	0,996
96,9888	1,000	0,065
97,0889	1,000	0,064
97,2251	1,000	0,063
97,3624	0,889	0,063
99,9991	0,111	0,000
101,0000	0,000	0,000



Slika 4.16.-1. ROC kriva

4.17. Analiza preživljavanja

Mortalitet

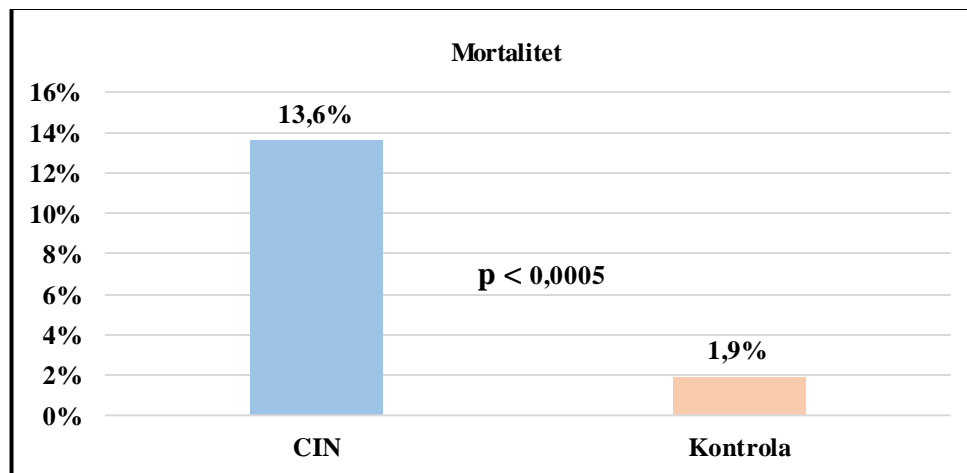
U Tabeli 4.17.-1 i na Slici 4.17.-1 prikazano je da je u grupi bolesnika sa CIN mortalitet 13,6%, a u grupi bolesnika bez CIN je 1,9%.

Tabela 4.17.-1. Mortalitet u ispitivanim grupama

GRUPA	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
CIN	58	8	50	86,2%
Bez CIN	1210	23	1187	98,1%
Overall	1268	31	1237	97,6%

Broj preminulih u grupi sa CIN - 8(13,6%)

Broj preminulih u grupi bez CIN - 23(1,9%)

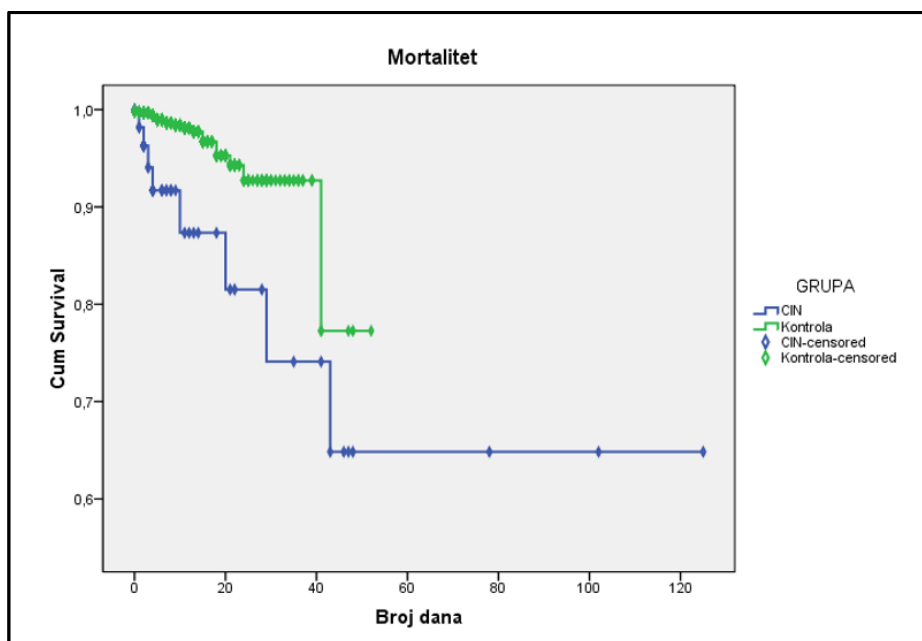


Slika 4.17.-1. Mortalitet po grupama

Log Rank test je pokazao da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između grupe sa CIN i grupe bez CIN ($p=0,001$; Hi kvadrat=10,600), što je prikazano u Tabeli 4.17.-2 i na Slici 4.17.-2.

Tabela 4.17.-2. Log Rank (Mantel-Cox) test

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,600	1	0,001



Slika 4.17.-2. Preživljavanje bolesnika u ispitivanim grupama

Cox-ova regresija je pokazala da grupe utiču na mortalitet ($p=0,002$). Hazard ratio je 0,237 (0,096-0,585). Bolesnici iz grupe bez CIN imaju za 76,0% manji rizik od pojave smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike iz CIN grupe, što je prikazano u Tabeli 4.17.-3.

Tabela 4.17.-3. Prikaz ispitivanih varijabli - Cox-ova regresija

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
GRUPA A	-1,438	0,460	9,763	1	0,002	0,237	0,096	0,585

4.18. Akutizacija bubrežne bolesti

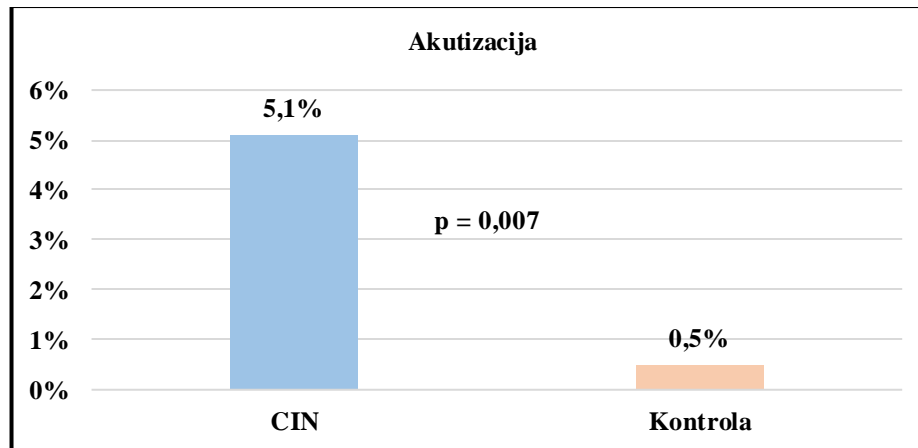
U Tabeli 4.18.-1 i na Slici 4.18.-1 prikazano je da je u grupi bolesnika sa CIN dolazi do akutizacije bubrežne insuficijencije 5,1%, a u grupi bolesnika bez CIN samo 0,5%.

Tabela 4.18.-1. Akutizacija bubrežne insuficijencije u ispitivanim grupama

GRUPA	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
CIN	58	3	55	94,8%
Bez CIN	1210	6	1204	99,5%
Overall	1268	9	1259	99,3%

Broj akutizacija u grupi sa CIN - 3 (5,1%)

Broj akutizacija u grupi bez CIN - 6 (0,5%)

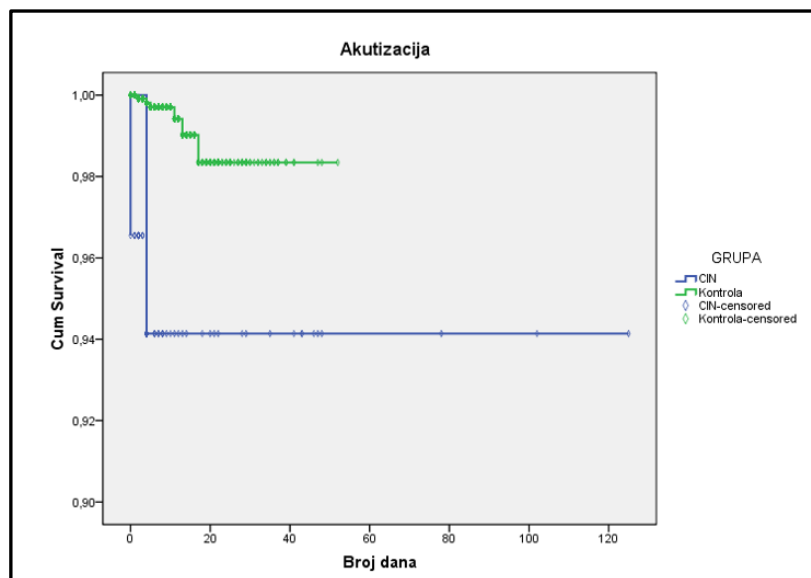


Slika 4.18.-1. Akutizacija po ispitivanim grupama

Log Rank test je pokazao da postoji statistički značajna razlika u akutizaciji između grupe bolesnika sa CIN i grupe bolesnika bez CIN ($p < 0,0005$; Hi Square=14,823), što je prikazano u Tabeli 4.18.-2 i na Slici 4.18.-2.

Tabela 4.18.-2. Log Rank (Mantel-Cox) test

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,823	1	0,000



Slika 4.18.-2. Akutizacija bubrežne bolesti u ispitivanim grupama

Cox-ova regresija je pokazala da grupe utiču na akutizaciju bubrežne bolesti ($p = 0,002$). Hazard ratio je 0,104 (0,025-0,424). Bolesnici iz grupe bez CIN imaju za 90,0% manji rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti u odnosu na bolesnike iz grupe sa CIN, što je prikazano u Tabeli 4.18.-3.

Tabela 4.18.-3. Prikaz ispitivanih varijabli - Cox-ova regresija

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
GRUPA A	-2,264	0,717	9,970	1	0,002	0,104	0,025	0,424

4.19. MACE

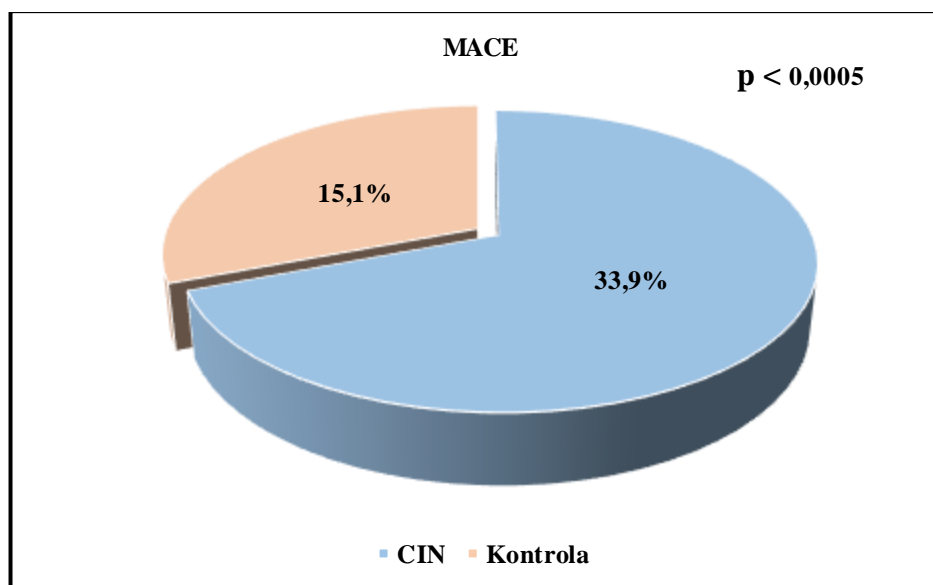
U Tabeli 4.19.-1 i na Slici 4.19.-1 prikazano je da je u grupi bolesnika sa CIN, MACE 33,9%, a u grupi bolesnika bez CIN MACE je 15,1%.

Tabela 4.19.-1. MACE u ispitivanim grupama

GRUPA	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
CIN	58	19	39	67,2%
Bez CIN	1210	183	1027	84,9%
Overall	1268	202	1066	84,1%

Broj MACE u grupi sa CIN - 19 (33,9%)

Broj MACE u grupi bez CIN - 6 (15,1%)

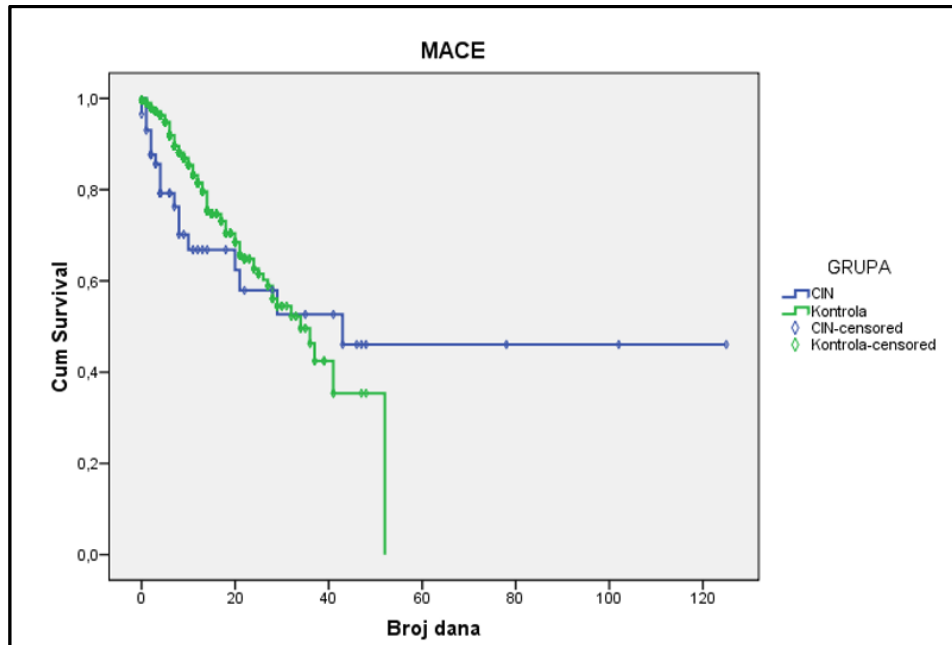


Slika 4.19.-1. MACE po ispitivanim grupama

Log Rank test je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika u MACE između grupe bolesnika sa CIN i grupe bolesnika bez CIN ($p=0,253$; Hi Square=1,304), što je prikazano u Tabeli 4.19.-2 i na Slici 4.19.-2.

Tabela 4.19.-2. Log Rank (Mantel-Cox) test

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,304	1	0,253



Slika 4.19.-2. MACE u ispitivanim grupama

Cox-ova regresija je pokazala da ispitivane grupe bolesnika ne utiču na MACE ($p=0,259$), što je prikazano u Tabeli 4.19.-3.

Tabela 4.19-3. Prikaz ispitivanih varijabli - Cox-ova regresija

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
GRUPA A	-0,292	0,259	1,276	1	0,259	0,746	0,449	1,240

5. DISKUSIJA

U našoj studiji ukupno je analizirano 1269 bolesnika koji su svrstani u dve grupe. Prvu grupu je činilo 59 (4,6%) pacijenata koji su koronarografisani (dijagnostička, terapijska) i razvili CIN te su upućeni u istoj hospitalizaciji po indikaciji konzilijuma na koronarnu, valvularnu i kombinovanu hirurgiju. Drugu grupu je činilo 1210 (95,4%) bolesnika kod kojih nakon koronarografije nije razvijena kontrastom indukovana nefropatija, a takođe su tokom iste hospitalizacije operisani.

Muški pol je bio zastupljeniji u našoj studiji (69,3%). Brojna istraživanja pokazala su da muški pol ima veći rizik za nastanak postoperativne akutne bubrežne slabosti, dok je u nedavnoj prospektivnoj studiji, u kojoj je ispitano 94.000 bolesnika nakon kardiohirurgije, dokazano je da je ženski pol značajniji rizikofaktor za nastanak postoperativne akutne bubrežne slabosti [66-68].

U našoj studiji, od ukupnog broja ispitanika, hipertenzija predstavlja značajan faktor rizika za bubrežne bolesti, prisutan kod 71,6% bolesnika, što je značajan pokazatelj progresije bubrežne bolesti. Srčana slabost zastupljena je kod 13,5% bolesnika.

Mortalitet u našoj studiji iznosio je 2,4% od ukupnog broja ispitanika. U studiji koja je sprovedena u Novom Zelandu ANZICS [69] registovana je visoka stopa mortaliteta kod pacijenata sa akutnom bubrežnom insuficijencijom od 17,5-33,0% prema RIFLE kriterijumima, što je znatno više od stope mortaliteta pacijenata koji nisu imali akutno oštećenje bubrega i koja je iznosila 8,9%.

Ispitivanja u našoj studiji pokazala su da su važni faktori rizika za incidencu kontrastne nefropatije: godine, AKIN klasifikacija, vrednost kreatinina pre i posle koronarografije, što odgovara rezultatima ispitivanja i u drugim studijama [46,68].

Starenjem dolazi do smanjenja jačine glomerularne filtracije i bubrežnog krvnog protoka. Smanjenje brzine glomerularne filtracije nastaje usled smanjenja kapilarnog krvnog protoka kroz glomerule, kao i smanjenja ultrafiltracije plazme. Pored toga, starenjem dolazi i do promena u bubrežnom odgovoru na različite vazoaktivne stimulanse, koji je značajan na vazokonstriktore, a oslabljen na vazodilatatore, što je uslovljeno promenom sistema renin-angiotenzin [69,70].

Pokazana je statistički značajna razlika trajanja ECC u grupi sa CIN koje iznosi 81 min, a u grupi bez CIN iznosi 70 min ($p=0,037$). Prva grupa ispitanika ima nižu vrednost hemoglobina od 117 g/L, u odnosu na drugu grupu gde vrednost hemoglobina iznosi 127 g/L ($p=0,002$).

Nije dokazana povezanost navedenih grupa u odnosu na pol, hipertenziju, vrstu operacije, dijabetes mellitus, infarkt miokarta, kardiomegaliju, cerebrovaskularni inzult, anemiju, POAB, HOBP i pušenje. Statistička značajnost nije dokazana ni kod postoperativnih komplikacija, perioperativnog infarkta miokarda, poremećaja ritma, cerebrovaskularnog inzulta, sepse i respiratorne insuficijencije.

Procenat bolesnika sa akutizacijom bubrežne bolesti u grupi ispitanika sa CIN je 5,1%, a u grupi ispitanika bez CIN 0,5% ($p=0,007$), što je potvrđeno u studiji koju je sproveo *Adersson LG* i saradnici (2009) i *Kumada Y, Yoshitani K* i saradnici (2017), kao i u većem broju radova [71-74].

Procenat bolesnika sa pleuralnim izlivom nakon operacije u prvoj grupi je 6,8%, dok u drugoj grupi iznosi 2,2%. Pacijenti iz prve grupe su imali znatno veći mortalitet (13,6%), u odnosu na drugu grupu (1,9%), što je potvrđeno i u drugim studijama [64,68,69].

Od ukupnog broja ispitanika, 1239 (97,6%) nije klasifikovano ni u jedan AKIN stadijum. Stadijumu 1 pripada ukupno 26 (2,0%) bolesnika, stadijumu 2 pripada 1 (0,1%) bolesnik, a stadijumu 3 pripada 3 (0,2%) bolesnika. AKIN kriterijumi su korigovali RIFLE kriterijume ubacivanjem apsolutnog porasta kreatinina u definiciju, jer je pokazano da i mali porast kreatinina ima veliki značaj i da je povezan sa povećanjem morbiditeta i mortaliteta [75-77]. Na osnovu standardnih definicija, stopa nastanka akutne bubrežne slabosti nakon kardiohirurških zahvata kreće se između 4,0-9,0%, dok rizik za disfunkciju bubrega (rizik RIFLE ili stadijum 1 AKIN) iznosi između 17,0-49,0% [78-80], što su potvrdili i rezultati dobijeni ispitivanjem u našoj studiji.

Treba imati u vidu da bubrežnu funkciju možemo popraviti dijalizom kod 2-6% bolesnika, a neki činioci posebno pogoduju akutnoj bubrežnoj slabosti koja je uslovljena dijalizom. Bolesnici sa preoperativnim kreatininom $\geq 353,6$ mmol/L, rizik za akutno bubrežno popuštanje, zavisno od dijalize, povećava se za 25-28% [53].

Zbog razlika u značenjima RIFLE i AKIN kao i vrsti operacije incidenca akutne bubrežne slabosti kreće se u rasponu od 8,9-39,0% prema kriterijumima [42,81].

Luo i saradnici prospektivno su analizirali kliničku bazu podataka kod 3.107 odraslih bolesnika koji su lečeni u 30 jedinica intenzivnog lečenja u periodu od 6 meseci. Dijagnoza akutne bubrežne slabosti postavljena je na temelju RIFLE i AKIN kriterijuma. Stope incidencije akutne bubrežne bolesti uz primenu RIFLE i AKIN bili su 46,9 i 38,4%. U poređenju sa bolesnicima bez akutne bubrežne bolesti bolnička smrtnost bila je značajno viša kod bolesnika kod kojih je akutna bubrežna slabost dijagnostikovana pomoću RIFLE kriterijuma [82,83].

U više velikih istraživanja utvrđeno je da postoji bitna veza između malog porasta koncentracije kreatinina u serumu i povezane smrtnosti. U velikom istraživanju koje je obuhvatilo 20.126 bolesnika, a primljeni su na bolničko lečenje koje je trajalo više od 24h u razdoblju od 3 godine, *Uchino* i saradnici istražili su prediktivnu sposobnost RIFLE klasifikacije. Autori su koristili elektronsku laboratorijsku bazu podataka kako bi bolesnike svrstali u RIFLE stadijume i nakon toga ih pratili do vremena otpusta iz bolnice ili smrti. U stadijum rizika svrtano je 10% bolesnika, u stadijum oštećenja 5% bolesnika i u slabost 3,5% bolesnika. Zabeležen je linearan porast bolničke smrti sa povećanjem RIFLE stadijuma gde su bolesnici sa stadijumom rizika imali više od 3 puta veću smrtnost nego bolesnici bez akutne bubrežne slabosti. Bolesnici sa stadijumom oštećenja imali su 2 puta veću stopu smrtnosti u odnosu na bolesnike sa stadijumom rizika, dok su bolesnici sa stadijumom slabosti imali 10 puta veću stopu smrtnosti među hospitalizovanim bolesnicima bez akutne bubrežne slabosti [84,85].

U našoj studiji dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu AKIN kriterijuma. Broj bolesnika bez AKIN kriterijuma u grupi sa CIN bio je 29 (49,2%), a u grupi pacijenata bez CIN 1210 (100,0%). U stadijumu 1 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 26 (44,1%), a u grupi bolesnika bez CIN je 0 (0,0%). U stadijumu 2 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 1 (1,7%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). U stadijumu 3 AKIN kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 3 (5,1%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,6%).

RIFLE kriterijume smo koristili da bi uporedili povezanost akutne bubrežne slabosti i mortaliteta. U našoj studiji riziku pripada 92 (7,2%) bolesnika, oštećenju 5 (0,4%)

bolesnika, a slabost ima 3 (0,2%) bolesnika. U našem istraživanju dokazana je statistička značajnost u ispitivanim grupama na osnovu RIFLE kriterijuma. Broj bolesnika bez RIFLE kriterijuma u grupi sa CIN bio je 0 (0,0%), a u grupi pacijenata bez CIN bio je 1169 (96,6%). U rizik RIFLE kriterijume broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 51 (86,4%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 41 (3,4%). U oštećenju RIFLE kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 5 (8,5%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%). U slabost RIFLE kriterijuma broj bolesnika u grupi sa CIN bio je 3 (5,1%), a u grupi bolesnika bez CIN bio je 0 (0,0%).

U istraživanju u kojem je obuhvaćeno više od 43.000 bolesnika sa akutnom bubrežnom slabošću nakon kardiohirurškog zahvata, utvrđeno je, da je kod tih bolesnika veća verovatnoća potrebe za reoperacijom zbog krvarenja, nastanka infarkta miokarda, endokarditisa ili mediastinitisa [76].

Bolesnici sa akutnom bubrežnom slabošću koji imaju potrebu za dijalizom imaju povećanu smrtnost, a i oni koji imaju niži stadijum oštećenja bubrežne funkcije, a nemaju potrebu za dijalizom imaju lošiji ishod preživljavanja od bolesnika kod kojih nije nastala akutna bubrežna slabost nakon kardiohirurških operacija.

Promene u serumskoj koncentraciji kreatinina kod kardiohirurških bolesnika sa akutnom bubrežnom slabošću događaju se relativno kasno, odnosno 48h nakon oštećenja bubrega. Shodno tome dolazi kasnije do dijagnostike akutne bubrežne slabosti, a samim tim smanjuje se i efikasnost lečenja akutne bubrežne bolesti [23,86].

Od ukupnog broja ispitanika bez komplikacija posle operacije je bilo 1066 (84,0%) bolesnika, sa jednom komplikacijom 158 bolesnika (12,5%), sa dve komplikacije 26 (2,0%) bolesnika, tri komplikacije 12 (0,9%) bolesnika, a sa četiri komplikacije 7 (0,6%) bolesnika. MACE nakon operacije je imalo 203 (16,0%) bolesnika.

U većem broju studija broj infarkata miokarda bio je veći u grupi sa CIN, ali nisu mogli biti uočeni drugi kardiovaskularni događaji, kao i uzroci smrti između grupa [32,87]. Veliko istraživanje u Gracu koje je obuhvatilo 16.000 bolesnika sa CIN pokazalo je da tokom bolničkog lečenja bolesnici umiru sa komplikacijama kao što su sepsa, koagulopatija, disfunkcija pluća ili neurološki ispadi. U ispitivanoj studiji povećanja AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave smrti za skoro 2,5 puta. Povećanje RIFLE

klase za 1 povećava rizik od pojave smrti za 3,2 puta. Imajući u obzir ograničenja obe klase za definisanje akutne bubrežne slabosti, smatra se, da je kod kardiohirurških bolesnika adekvatnija upotreba RIFLE kriterijuma [38,88].

Više istraživanja ispitivalo je uzročnike udružene sa razvojem akutne bubrežne slabosti nakon kardiohirurškog zahvata [31,89]. Ti uzročnici su pol, kongestivna srčana slabost, šećerna bolest, preoperativno IABP, hronična opstruktivna bolest pluća, hitna operacija i povišena vrednost kreatinin u serumu pre operacije. Vrednost kreatinina pre operacije je najistaknutiji pokazatelj rizika za akutnu bubrežnu slabost posle operacije [45,90].

Bolesnici koji su imali valvularnu i kombinovanu operaciju u poređenju sa revaskularizacijom miokarda koronarnom hirurgijom imaju veći rizik za nastanak akutne bubrežne slabosti [31,48,91].

Incidencija kontrastom indukovane nefropatije može biti smanjena ako se otkriju bolesnici sa povećanim rizikom. Izvedena su brojna istraživanja o prevenciji CIN sa različitim rezultatima. Ne postoji odgovarajuće farmakološko lečenje za prevenciju nastanka bubrežnog oštećenja uzrokovanom primenom jednog kontrastnog sredstva [64, 92]. Upotreba vazodilatatora poput atrijskog natriuretičkog peptida i dopamina za prevenciju ili lečenje već utvrđene CIN imala je protivrečne rezultate u kliničkim istraživanjima zbog čega njihova efikasnost mora biti dolazana kroz dalja istraživanja. Povećani rizik za nastanak kontrastne nefropatije ima primena diuretika furosemida i manitola. U kliničkoj praksi prihvaćeno je da bolesnike treba adekvatno hidrirati najbolje fiziološkim rastvorom. Na taj način dolazi do razređenja koncentracije jednog kontrastnog sredstva u distalnim tubulima čime je smanjena viskoznost, uz istovremenu supresiju renin-angiotenzin-aldosteron sastava. Do hipoperfuzije bubrega dolazi ubrzo nakon primene jednog kontrastnog sredstva. Rezultati randomiziranih kontrolnih istraživanja preporučuju protokol primene tečnosti na usta 24h pre planirane intervencije uz nastavak kontinuirane perenteralne hidracije fiziološkim rastvorom brzinom 1 ml/kg na 12h pre do ukupno 12h nakon primene kontrastnog sredstva. U sklopu procene volumnog statusa bolesnika potrebno je pratiti diurezu pre i nakon primene kontrastnog sredstva. Profilaktičko lečenje hemodijalizom neposredno nakon primene kontrastnog sredstva kod bolesnika sa postojećim bubrežnim oštećenjem nije dalo rezultat očekivanom zaštitom bubrega te se više ne preporučuje. Mada se hemodijalizom uklanja kontrastno sredstvo to nije potrebno u prevenciji kontrastom indukovane nefropatije kod bolesnika sa

povećanim rizikom ni u cilju uklanjanja kontrasta kod bolesnika na hroničnom lečenju hemodijalizom [38,93,94].

U poslednje vreme u svrhu prevencije nastanka CIN primenjuje se N-acetilcistein (NAC) antioksidans. Brojna istraživanja o mogućim nefroprotektivnim učincima primene NAC dala su različite rezultate. N-acetilcistein poboljšava bubrežnu hemodinamiku i uključuje se u unutarćelijske puteve odgovorne za nastanak ćelijskog oksidativnog stresa te reguliše produkciju azotoksida. Siguran je i može se smatrati korisnim sredstvom za prevenciju kontrastne nefropatije kod visokorizičnih bolesnika uprkos kontraverznim rezultatima.

Istraživanja su ukazala da kardiohirurški zahvat ne treba raditi unutar 24h nakon CIN. Postoji mogućnost nastanka akutne bubrežne slabosti koji su primili kontrast u dozi od 1,4 ml/kg telesne mase ako se kardiohirurški zahvat izvede unutar 5 dana od angiografije. Potrebno je obezbediti optimalan vremenski period do kardiohirurške operacije, dovoljnu hidraciju primenom N-acetilcisteina, i uz izbegavanje upotrebe diuretika ostvariti zaštitu bubrežne funkcije [95-97]. U našoj studiji, vreme od postavljanja dijagnoze CIN do kardiohirurške intervencije, iznosilo je u proseku od 4-7 dana. Tokom hospitalizacije, sprovedene su mere prevencije CIN, međutim, nakon kardiohirurških intervencija ipak dolazi do akutizacije bubrežne slabosti, što potvrđuju i rezultati istraživanja u studiji.

Bolesnici sa umerenim stadijumom HBB sa vrednošću serumskog kreatinina većom od 220 mmol/L mogu imati koristi od profilaktičke dijalize pre operacije [98-100]. Ukoliko dođe do akutne bubrežne slabosti gde je potrebna dijaliza smrtnost je preko 50% [101]. Kod hitnih operacija, kada nije moguće uticati na hemodinamski status bolesnika, a često je prisutna sistemska hipoperfuzija, u većini slučajeva dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije nakon operacije [88,102].

Sepsa je značajan uzrok akutne bubrežne slabosti. Oštećenje bubrega nastaje kod trećine bolesnika lečenih u jedinici intenzivne nege, dok 5% bubrežnih akutizacija zahteva dijalizu [103,104]. U mehanizmu nastanka sepse, važni činioci su disfunkcija endotela i poremećaji koagulacije do apoptoze ćelija [33, 105]. Značajno je istaći da sepsa uzrokuje dilataciju leve i desne komore te dovodi do smanjenja istisne frakcije i neadekvatnog odgovora na lečenje tečnošću i kateholaminima [106,107].

U našoj studiji, na osnovu binarne logističke regresije, dokazano je da pacijenti sa CIN imaju veći mortalitet, odnosno da se preoperativni CIN može smatrati nezavisnim prediktorom mortaliteta nakon kardiohirurške operacije izvedene tokom iste hospitalizacije. Godine utiču na pojavu mortaliteta, povećanje starosti za jednu godinu povećava rizik od pojave smrti za skoro 6,0%. Povećanje kreatinina pre operacije za 1 povećava rizik od pojave smrti za skoro 1,0%. Povećanje kreatinina posle operacije za 1 povećava rizik od pojave smrti za skoro 0,5%. GFR pre i posle operacije takođe utiče na pojavu mortalitet kod naših bolesnika.

Kellum i saradnici [146] su kod bolesnika lečenih u JIN postavili dijagnozu AKI na osnovu promena u izlučivanju urina kod 60% ispitanika koji su imali loš ishod bolesti (dijaliza i smrt), kao i ispitanici kod kojih je dijagnoza akutne bubrežne bolesti postavljena na osnovu porasta serumskog kreatinina. U tom je istraživanju akutna bubrežna slabost koja je ispunjavala kriterijume oligurije i praga za serumski kreatinin, bila je udružena sa znatno lošijom prognozom nego AKI koja je utvrđena na osnovu oligurije i kreatinina. Potrebno je duže vreme do postavljanja dijagnoze akutne bubrežne slabosti nakon oštećenja bubrega na osnovu vrednosti kreatinina. Bubrežni glomerularni filtrat i uz oštećene nefrone, međutim porast serumskog kreatinina od 26,5 mmol/L snažno je udružen sa lošim ishodom [76,84,111].

Naučnici su identifikovali belančevine koje se otpuštaju iz bubrega tokom oštećenja i one koje bubrezi filtriraju, a koje bolje odražavaju glomerularnu filtraciju. Ovi markeri ograničeni su za upotrebu u svrhu istraživanja i danas se ne primenjuju u kliničkoj praksi. Potrebna su dalja istraživanja koja će utvrditi kako se novi biološki markeri za AKI mogu najbolje primeniti u proceni rizika, terapijskim intervencijama i prognoziranju akutne bubrežne slabosti kao posledice kardiohirurške intervencije [112].

U našoj studiji bolesnici kod kojih je rađena koronarna hirurgija imaju 2,3 puta manji rizik od pojave smrti u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena valvularna hirurgija. Bolesnici kod kojih je rađena valvularna hirurgija imaju 2,3 puta manji rizik od pojave smrti u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena kombinovana hirurgija. Bolesnici sa koronarnom hirurgijom imaju šest puta veći rizik od pojave smrti. Bolesnici sa ranijom valvularnom hirurgijom imaju skoro 9,5 puta veći rizik od pojave smrtnog ishoda. Ostale kardiohirurške operacije imaju skoro 14 puta veći rizik od smrti. Povećanje ECC za 1

minut povećava rizik od pojave smrti za 3,0%. Povećanje klemme za 1 minut povećava rizik od pojave smrti za 2,6%.

Bolesnici kojima je rađena hitna operacija imaju 6 puta veći rizik od pojave smrti. U poslednje vreme pojavila se minimalna invazivna kardiohirurška metoda kao mogućnost da se smanji postoperativna bol i omogući bolji oporavak bolesnika. Prema rezultatima nekih istraživanja pomoću inovativnih kardiohirurških tehnika moguće je, kod bolesnika sa visokim rizikom, skratiti vreme provedeno na respiratoru, smanjiti potrebu za inotropnim lekovima i transfuzijama krvi i smanjiti učestalost moždanih udara i akutne bubrežne slabosti. Istraživanja se pretežno odnose na bolesnike koji su bili podvrgnuti minimalno invazivnim zahvatima na srčanim zaliscima [98,113,114].

Smatra se da je hipotenzija tokom operacija aortnog zaliska, zatim radiološko kontrastno sredstvo i holesterolske embolije kod bolesnika sa teškom aterosklerozom aorte, glavni uzroci za nastanak akutne bubrežne slabosti. [115,116].

Ekstrakorporalna cirkulacija utiče na aktiviranje sistemskog upalnog odgovora i nekih drugih štetnih procesa koji imaju uticaj na nastanak akutne bubrežne slabosti. Zbog toga je potrebno skratiti vreme koje kardiohirurški bolesnik provede na uređaju za ECC, kao i vreme trajanja klemovanja aorte [86,117,118].

U našoj studiji, dokazano je da bolesnici sa perioperativnim infarktom imaju 6,5 puta veći rizik od pojave smrti. Bolesnici sa poremećajem ritma imaju 4,2 puta veći rizik od pojave smrti. Bolesnici sa akutizacijom bubrežne bolesti imaju 12 puta veći rizik od pojave smrti, dok bolesnici sa respiratornom insuficijencijom imaju 24,5 puta veći rizik od pojave smrti. Bolesnici sa pleuralnim izlivom imaju 11,6 puta veći rizik od pojave smrti.

Za predviđanje akutne bubrežne slabosti kod kardiohirurških bolesnika, do sada je najšire ispitivan model *Cleveland* klinike. Ovaj model primenjen je u 43 medicinska centra u periodu od 1987-1994. god. Ispitivani su i vrednovani parametri: niska istisna frakcija (2 boda), operacija zalistaka (3 boda), hronična opstruktivna bolest pluća (2 boda), NYHA klasa srčane slabosti (2 boda), bolest perifernih krvnih sudova (2 boda), preoperativna primena IABP (5 bodova), prethodna operacija na srcu (3 boda), sistolni krvni pritisak preko 160 mmHg i koronarna hirurgija (3 boda), zastoj na plućima, sistolni krvni pritisak manji od 120 mmHg i kardiohirurški zahvat na srčanim zaliscima (2 boda), klirens

kreatinina od 80-100 ml/min (2 boda), od 60-80 ml/min (3 boda), od 40-60 ml/min (5 bodova) i manje od 40 ml/min (9 bodova) [119,120]. *Mehta* i saradnici predložili su svoj sistem bodovanja (*Mehta score*) za predviđanje rizika za akutnu bubrežnu slabost koji se zasniva na 8 preoperativnih varijabli ispitanih na 86.009 bolesnika [121].

Akutno oštećenje bubrega nakon kardiohirurške operacije drugi je najčešći uzrok povratka u JIN, ali treba uzeti u obzir da je etiologija slabosti bubrega višestruka uključujući preoperativne, intraoperativne i postoperativne činioce rizika. U našoj studiji bolesnici koji se ponovo vrate u JIN imaju skoro 15 puta veći rizik od pojave smrti.

Krvarenje i anemija pridonosi hipovolemiji i hipoksemiji, te svaka mera sprečavanja navedenih stanja deluje zaštitno na bubrežnu funkciju [33,84,122]. Preporučuje se primena uređaja za intraoperativno sakupljanje autologne krvi [78,123].

U jedinici intenzivnog lečenja kod kardiohirurških bolesnika neophodno je adekvatno hidriranje, održavanje hemodinamske stabilnosti, izbegavanje nefrotoksičnih lekova ili primereno doziranje s obzirom na preostalu funkciju bubrega. Treba biti oprezan kod primene diuretika i vazoaktivnih lekova i na vreme prepoznati početak infekcije.

Bolesnici sa komplikacijama u našoj studiji imaju 11,3 puta rizik od pojave smrti. Povećanje broja komplikacija za 1 povećava rizik od pojave smrti za 4 puta.

U multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji beleži se statistička značajnost za ispitivane grupe pol, brzinu glomerularne filtracije pre operacije, respiratornu insuficijenciju i za broj komplikacija.

Na osnovu rezultata Hosmer-Lemeshow statističkog testa dobre podobnosti za logističke regresijske modele koji se koristi u modelima predviđanja rizika, pokazano je da je naš model dobro kalibrisan ($p=0,383$).

Multivarijantna binarna logistička regresija je pokazala da na smrt istovremeno utiču sledeće varijable:

- Grupa ($p<0,0005$). *Odds ratio* za grupe je 0,106 (0,038-0,296). Bolesnici iz gupe bez CIN imaju skoro 90% manji rizik od pojave smrti.
- Pol utiče na pojavu smrti ($p=0,009$). *Odds ratio* za pol je 0,326 (0,141-0,758). Osobe muškog pola imaju za 67,4% manji rizik od pojave smrti.

- Brzina glomerularne filtracije pre operacije utiče na smrt ($p=0,009$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije pre operacije je 0,965 (0,940-0,991). Povećanje brzine GRF pre operacije za 1 smanjuje rizik od pojave smrti za 3,5%.
- Ekstrakorporalna cirkulacija utiče na pojavu smrti ($p<0,0005$). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,021 (1,012-1,031). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 min povećava rizik od pojave smrti za 2,0%.
- Respiratorna insuficijencija utiče na pojavu smrti ($p=0,016$). *Odds ratio* respiratornu insuficijenciju je 6,090 (1,392-26,646). Bolesnici sa respiratornom insuficijencijom imaju 6,1 puta veći rizik od pojave smrti.
- Broj komplikacija utiče na pojavu smrti ($p<0,0005$). *Odds ratio* za broj komplikacija je 2,257 (1,433-3,555). Povećanje broja komplikacija za 1 povećava rizik od pojave smrti za 2,25 puta.

Nedavna istraživanja su pokazala da do blažih i srednje teških oblika akutne bubrežne slabosti može doći kod 20-48% kardiohirurških bolesnika tokom hospitalizacije, te ovi bolesnici imaju lošiji ishod preživljavanja [124,125].

Brown i saradnici su kod 13.593 bolesnika nakon revaskularizacije miokarda, istražili postoperativno preživljavanje bolesnika koje su prethodno svrstali u grupe na osnovu vrednosti glomerularne filtracije. Utvrdili su da i malo postoperativno smanjenje bubrežne funkcije značajno smanjuje petogodišnje preživljavanje nakon operacije. U tom istraživanju, kardiohirurški bolesnici bez akutne bubrežne slabosti imali su dugoročno preživljavanje. Istraživanja su pokazala da akutna bubrežna slabost nije posledica hirurške tehnike [126,127].

ROC kriva je pokazala da naš model može biti dobar prediktor smrtnog ishoda ($p<0,0005$; Area=0,920). *Cut off* za model je 2,5608, senzitivnost 83,9%, i specifičnost 89,1.

U našoj studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ispitivane grupe utiču na pojavu MACE. Bolesnici iz grupe bez CIN imaju 65,0% manji rizik od pojave smrti. Povećanje godina za 1 povećava rizik od pojave MACE za 3,2%, dok povećanje kreatinina pre operacije za 1 povećava rizik od pojave MACE za 0,5%.

Povećanje brzine glomerularne filtracije za 1 smanjenje rizik od pojave MACE za 2, što je isto i za povećanje brzine glomerularne filtracije posle operacije.

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da tip kardiohirurških operacija utiče na pojavu MACE ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za tip kardiohirurških operacija je 1,690 (1,404-2,035). Bolesnici kod kojih je rađena koronarna hirurgija imaju 1,7 puta manji rizik od pojave MACE u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena valvularna hirurgija. Bolesnici kod kojih je rađena valvularna hirurgija imaju 1,7 puta manji rizik od pojave MACE u odnosu na bolesnike kod kojih je rađena kombinovana hirurgija. Bolesnici kod kojih je ranije rađena koronarna hirurgija imaju skoro 3,5 puta veći rizik od pojave MACE. Bolesnici kod kojih je rađena valvularna operacija imaju 9,5 puta veći rizik od pojave MACE. Povećanje ECC za 1 povećava rizik od pojave MACE za 1%. Povećanje kleme za 1 povećava rizik od pojave MACE za 1,6%. Bolesnici kod kojih je rađena hitna operacija imaju 2 puta veći rizik od pojave MACE kao i bolesnici sa kardiomegalijom. Povećanje AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave MACE za 2,5 puta, povećanje RIFLE klase za 1, povećava rizik od pojave MACE za 2,5 puta.

Akutno oštećenje bubrega dovodi do oštećenja drugih organa kombinacijom oksidativnog stresa, proupalnih učinaka citokina i aktiviranih leukocita [128-130]. Sve je više dokaza iz kliničkih i eksperimentalnih istraživanja koji pokazuju da aktiviranje sastava citokina u organizmu može biti patofiziološka osnova koja dovodi do srčanih komplikacija kod akutne bubrežne slabosti. Preopterećenje volumenom mokraće usled oligurije može biti uzrok povećanja plazmatskih citokina kod akutne bubrežne slabosti, što dovodi do kongestivne srčane slabosti. Hemodinamska nestabilnost predstavlja jedan od najčešćih kardiovaskularnih problema kod bolesnika sa AKI. Ostali problemi obuhvataju niz poremećaja koji dovode do srčane i plućne disfunkcije, što predstavlja najčešće uzroke smrti kod bolesnika sa akutnom bubrežnom slabošću. Bolesnici sa akutnom bubrežnom slabošću imaju potrebu za vazoaktivnim lekovima, mehaničkom ventilacijom, lečenjem acidobaznih poremećaja, hipotenzije, kongestivne srčane slabosti, respiratorne insuficijencije, visine kalijuma i bikarbonata u plazmi. Ovi kardiovaskularni problemi kod bolesnika sa akutnom bubrežnom slabošću ne moraju se uvek odraziti povećanom težinom osnovne bolesti, nego se mogu izraziti kao kardiovaskularna komplikacija samog bubrežnog oboljenja [131-133].

Tokom akutne bubrežne bolesti povećana potreba miokarda za kiseonikom dovodi do neadekvatnog protoka krvi u komorama, što dovodi do ishemije. Prema rezultatima novih istraživanja, tokom AKI dolazi do stvaranja specifičnih markera oštećenja bubrega

(lipokalin udružen sa gelatinazom neutrofila /NGAL/ i molekula oštećenja bubrega-1 /KIM-1/) koji imaju štetne uticaje (upala, destabilizacija ateroskrelotskog plaka, ishemija, infarkt miokarda) kada krvotom dođu u srce [134].

Mehanizmi odgovorni za disfunkciju leve komore nakon epizode akutne bubrežne slabosti uključuju upalu, infiltraciju leukocita, aktiviranje simpatičkog nervnog sistema, nakupljanje uremičnih toksina, akutno zadržavanje natrijuma i tečnosti, te metaboličku acidozu, što dovodi do akutnog popuštanja srca [135,136].

Gubitak acidobazne homeostaze, kao i homeostaze elektrolita i tečnosti koji nastaje kod akutne bubrežne slabosti, može uticati na poremećaj srčanog ritma. Hiperkaliemija je udružena sa promenama na elektrokardiogramu. Viša vrednost T talasa obično nastupa najranije. Umerena do teška hiperkaliemija ponekad izaziva porast ST-segmenta u desnim prekordijalnim odvodima (V1 i V2) i sumulira sliku ishemije. Značajna hiperkaliemija (serumski $K^+ > 7,0$ mmol/L), udružena je sa pseudoblokom desne grane i povećanjem ST-segmenta u najmanje dva prekordijalna odvoda. Izražena hiperkaliemija dovodi do asistolije, kojoj ponekad može prethoditi fibrilaciji komora [44,137].

Teška hipermagneziemija može uzrokovati povećanje AV nodalne i intraventrikularne provodljivosti koji mogu dovesti do srčanog bloka i srčanog zastoja. Hiperkalcemija može izazvati porast ST-segmenta u odvodima V1 i V2 koji može simulirati akutnu ishemiju. Uremija može uticati na nastanak perikarditisa činiocima koji imaju supresivni učinak na miokard (citokini) [52,138].

Oligurija može izazvati zadržavanje natrujuma i vode u organizmu i tako doprineti razvoju hipertenzije, sistemskog edema, disfunkcije srca i edema pluća. Preopterećenje tečnošću može pogoršati funkciju bubrega venskom kongestijom i intraabdominalnom hipertenzijom.

Stručno mišljenje radne grupe za prevenciju akutne bubrežne slabosti iz Evropskog društva za intenzivnu negu 2017. godine je da se ne preporučuje upotreba levosimendana za zaštitu bubrega kod srčanih hirurških bolesnika sa lošom preoperativnom funkcijom leve komore ili kojima je potrebna postoperativna hemodinamska podrška [139-141].

Multivarijantna binarna logistička regresija u našoj studiji je pokazala da na pojavu MACE istovremeno utiču sledeće varijable:

- Godine ($p=0.006$). *Odds ratio* za godine je 1,026 (1.007-1.045). Povećanje godina za jedan povećava rizik od pojave MACE za 2,6%.
- Kreatinin posle operacije ($p=0,003$). *Odds ratio* za kreatinin posle operacije je 1,004 (1,001-1,006). Povećanje kreatinina posle operacije za jedan povećavi rizik od pojave MACE za 0,4%.
- Valvularna operacija ($p=0,011$). *Odds ratio* za valvularnu operaciju je 5,509 (1,484-20,443). Bolesnici sa ranijom valvularnuom operacijom imaju 5,5 puta veći rizik od pojave MACE.
- Ekstrakorporalna cirkulacija ($p<0,0005$). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,013 (1,008-1,018). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za jedan povećava rizik od pojave MACE za skoro 1,5%.
- Kardiomegalija ($p=0,006$). *Odds ratio* za kardiomegaliju je 1,628 (1,150-2,305). Bolesnici sa kardiomegalijom imaju skoro 63,0% veći rizik od pojave MACE.
- Srčana slabost ($p=0,025$). *Odds ratio* za srčanu slabost je 1,594 (1,060-2,399). Bolesnici sa srčanom slabošću imaju 60,0% veći rizik od pojave MACE.

U našoj studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da ispitivane grupe utiču na pojavu akutizacije bubrežne bolesti. Bolesnici iz grupe bez CIN imaju za 90,0% manji rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti. Povećanje kreatinina pre operacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za skoro 1,0%. Povećanje kreatinina posle operacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za skoro 1,0%. Povećanje AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 2,8 puta. Povećanje brzine glomerularne filtracije pre operacije za 1 smanjuje rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 7,0%. Povećanje brzine glomerularne filtracije posle operacije za 1 smanjuje rizik od pojave bubrežne bolesti za 13,0%.

U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da tip operacije utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti ($p=0,006$). *Odds ratio* za tip operacije je 3,462 (1,419-8,446). Bolesnici koji su imali valvularnu operaciju imaju za 3,5 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti u odnosu na bolesnike sa koronarnom operacijom. Bolesnici sa kombinovanom operacijom imaju za 3,5 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne slabosti u odnosu na bolesnike sa valvularnom operacijom. Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 3,0%. Povećanje klemme za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za

2,5%. Bolesnici sa hitnom operacijom imaju za 5,5 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti. U našoj Studiji dokazano je na osnovu binarne logističke regresije da količina kontrasta data prilikom koronarografije ne utiče na pojavu akutizacije bubrežne bolesti, indikativno. Bolesnici sa poremećajem ritma imaju skoro 7 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti. Bolesnici sa respiratornom insuficijencijom imaju 9 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti. Bolesnici sa pleuralnim izlivom imaju 22 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti. Povećanje AKIN klase za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 7 puta. Povećanje RIFLE klase za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 6 puta.

U perioperativnom periodu postoje različiti činioci koji mogu zajedno sa vrstom hirurškog zahvata, ali i tehnikom kojom se izvodi kardiohirurška intervencija, dovesti do akutne bubrežne slabosti. Tokom kardiohirurškog zahvata koristi se uređaj za ekstrakorporalnu cirkulaciju. Tada cirkulacija krvi kroz bubrege nije ravnomerna, već dolazi do povremenih prekida, a to može dovesti do ishemijsko-reperfuzijskog oštećenja [142,143]. Bubrezi su izloženi oštećenju embolijskim materijalom nastalim ulaskom vazduha u cirkulaciju, krvnim ugrušcima i materijalom iz aterosklerotskih plakova. Patofiziološki mehanizmi koji učestvuju u nastanku akutne bubrežne slabosti su egzogeni i endogeni toksini, ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje, metabolički činioci, upala, oksidativni stres i aktiviranje neurohumoralnih puteva [119,124].

Do akutne bubrežne slabosti dolazi zbog anemije, nedostatka kiseonika, poremećene funkcije endotela, oksidativnog stresa i citotoksičnog oštećenja tubula. Ostali činioci koji utiču na nastanak akutne bubrežne slabosti kod kardiohirurških zahvata su: hemoglobinom posredovan gubitak azotoksida (NO), povećanje otpora u krvnim sudovima, aktiviranje trombocita, stvaranje trombina i odlaganje fibrina [144,145].

Mehanička ventilacija može pridoneti popuštanju bubrega na nekoliko načina: uticajem na hemodinamiku, odnosno poremećajem protoka krvi u bubrežima, poremećajem neurohumoralne ravnoteže, promenama PaCO_2 i PaO_2 sa posledicama na protok krvi kroz bubrege uz aktiviranje niza upalnih procesa čija aktivnost oštećuje bubrežnu funkciju.

Promene u funkciji pluća su česte u svim oblicima popuštanja bubrega, a posebno je česta bolest malih disajnih puteva. Kritično bolesnim pacijentima mehanička ventilacija često pomaže da prežive. Kod bolesnika sa hronično opstruktivnom bolesti pluća teško je

održati normalnu razmenu gasova. Često je prisutna umerena arterijska hipoksemija i hiperkapnija koja smanjuje protok krvi kroz bubrege. Zbog povećanog pritiska u grudima smanjen je i srčani kapacitet, kao i protok kroz bubrege [126,127].

Na osnovu rezultata Hosmer-Lemeshow statističkog testa dobre podobnosti za logističke regresijske modele koji se koristi u modelima predviđanja rizika, pokazano je da je naš model dobro kalibrisan ($p=1,000$).

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na pojavu akutizacije istovremeno utiču sledeće varijable:

- Pol ($p=0,032$). *Odds ratio* za pol je 0,125 (0,019-0,837). Bolesnici muškog pola imaju za 82,0% manji rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti.
- AKIN ($p<0,0005$). *Odds ratio* za AKIN je 63,320 (6,670-601,136). Povećanje AKIN za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 63 puta.
- Brzina glomerularne filtracije pre operacije ($p<0,0005$). *Odds ratio* za brzinu glomerularne filtracije je 0,868 (0,803-0,939). Povećanje brzine glomerularne filtracije za 1 smanjuje rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 13,0%.
- Ekstrakorporalna cirkulacija ($p=0,003$). *Odds ratio* za ECC cirkulaciju je 1,033 (1,011-1,055). Povećanje ECC za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 3,3%.
- Poremećaj ritma ($p=0,018$). *Odds ratio* za poremećaj ritma je 11,434 (1,526-85,694). Bolesnici sa poremećajem ritma imaju za 11,5 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti.
- Pleuralni izliv ($p=0,026$). *Odds ratio* za pleuralni izliv je 7,601 (1,269-45,521). Bolesnici sa pleuralnim izlivom imaju za 7,6 puta veći rizik od pojave AKI.

ROC analiza je pokazala da naš model može biti dobar prediktor za akutizaciju bubrežne bolesti (Area=0,987; $p<0,0005$). Cut off za model iznosi 1,4408, za senzitivnost 100,0%, a specifičnost je 95,06%.

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na pojavu akutizacije istovremeno utiču sledeće varijable:

- AKIN ($p=0,001$). *Odds ratio* za AKIN je 39,228 (4,363-352,685). Povećanje AKIN za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za skoro 40 puta.

- Brzina glomerularne filtracije pre operacije ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za brzinu GRF pre operacije je 0,890 (0,836-0,948). Povećanje brzine glomerularne filtracije pre operacije za jedan smanjuje rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 11,0%.
- Ekstrakorporalna cirkulacija ($p < 0,0005$). *Odds ratio* za ekstrakorporalnu cirkulaciju je 1,032 (1,014-1,050). Povećanje ekstrakorporalne cirkulacije za 1 povećava rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti za 3,2%.
- Poremećaj ritma ($p = 0,025$). *Odds ratio* za poremećaj ritma je 7,117 (1,285-39,405). Bolesnici sa poremećajem ritma imaju za 7 puta veći rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti.

ROC analiza je pokazala da naš model može biti dobar prediktor za akutizaciju bubrežne bolesti (Area=0,979; $p < 0,0005$). *Cut off* za model je 97,2251, senzitivnost je 100,0%, a specifičnost je 93.

Pacijenti koji se podvrgavaju valvularnoj operaciji ili kombinovanoj hirurgiji izloženi su većem riziku za razvoj akutne bubrežne slabosti u poređenju sa onima koji su podvrgnuti koronarnoj hirurgiji. Svaki neželjeni događaj tokom operacije koji podrazumeva duže vreme ECC, kleme ili krvarenja dovodi do povećane stope akutne bubrežne slabosti [119,122,128]. Ostali važni faktori rizika uključuju transfuziju crvenih krvnih zrnaca i hemodiluciju tokom kardiopulmonalnog bajpasa i preoperativnu anemiju povezanu sa povećanim rizikom od akutne bubrežne slabosti nakon kardiovaskularne hirurgije, bez obzira na intraoperativnu transfuziju eritrocita.

Log Rank test je pokazao da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između grupe sa CIN i grupe bez CIN ($p = 0,001$; Hi Square=10,600).

Cox-ova regresija je pokazala da grupe utiču na mortalitet ($p = 0,002$). Hazard ratio je 0,237 (0,096-0,585). Bolesnici iz grupe bez CIN imaju za 76,0% manji rizik od pojave smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike iz CIN grupe.

Log Rank test je pokazao da postoji statistički značajna razlika u akutizaciji između grupe bolesnika sa CIN i grupe bolesnika bez CIN ($p < 0,0005$; Hi Square=14,823).

Cox-ova regresija je pokazala da grupe utiču na akutizaciju bubrežne bolesti ($p = 0,002$). Hazard ratio je 0,104 (0,025-0,424). Bolesnici iz grupe bez CIN imaju za 90,0% manji rizik od pojave akutizacije bubrežne bolesti u odnosu na bolesnike iz grupe sa CIN.

Log Rank test je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika u MACE između grupe bolesnika sa CIN i grupe bolesnika bez CIN ($p=0,253$; Hi Square=1,304).

Cox-ova regresija je pokazala da ispitivane grupe bolesnika ne utiču na MACE ($p=0,259$).

Podaci iz metaanalize na 35.021 pacijenata u devet opservacijskih studija pokazuju veći rizik od dugoročne smrtnosti kod pacijenata koji imaju perzistentnu bubrežnu disfunkciju u poređenju sa onima koji imaju oporavak bubrežne funkcije pre optusta iz bolnice. Važan faktor koji određuje prognozu AKI nakon srčane hirurgije je trajanje akutne bubrežne slabosti [120,121].

Podaci iz opservacione studije na 40.987 pacijenata sa bubrežnom slabošću pokazali su da je vreme hospitalizacije duže od 7 povezano sa povećanom smrtnošću u bolnici 15,3% u poređenju sa pacijentima koji su takođe imaju bubrežnu slabost, a hospitalizovani su 1-2 dana, petogodišnji mortalitet iznosio je 4,1% [124,125].

Podaci iz retrospektivne studije na 10.275 pacijenata pokazali su da rani renalni opravak obezbeđuje preživljavanje. Najznačajniji prediktor jednogodišnjeg preživljavanja je smanjenje procenata kreatinina u roku od 24h od njegovog porasta [122,126].

Akutna bubrežna slabost nakon srčane hirurgije povezana je sa značajnim poremećajem morbiditeta, mortaliteta i troškova zdravstvene zaštite [129,136].

Strategije zaštite bubrega za sprečavanje akutne bubrežne slabosti nakon srčane hirurgije još uvek nisu definitivne. Ove strategije uključuju odlaganje hirurgije dok se ne omogući potpuna optimizacija funkcije bubrega, hemodinamska optimizacija primenom inotropa ili volumena [137,138].

Kod nekih bolesnika hirurški zahvat može otkriti latentna bubrežna oštećenja usled hipertenzije, opstrukcije bubrežne arterije ili generalizovane aterosklerotske bolesti. Time se može objasniti manja razlika u preživljavanju nakon akutne bubrežne slabosti kod bolesnika koji su podvrgnuti operaciji zalistaka, jer je ateroskleroza daleko manje važan uzrok bolesti zalistaka od koronarne ishemije [139,146].

Poznato je da se sindrom postoperativnog sistemskog upalnog odgovora može razviti nakon složenih kardiohirurških zahvata ili sa znatnim komorbiditetima te time pridoneti nastanku sekundarnog postoperativnog akutnog bubrežnog slabljenja [141,147].

Iz ranijih istraživanja poznato je da bubrežni protok krvi i funkcija izlučivanja mogu ostati poremećeni duže vremena nakon epizode akutne bubrežne slabosti uprkos prividnoj normalizaciji serumskog kreatinina. Time se se može objasniti nejasan nalaz prema kojim je rizik za smrt ostao visok i čak i kod onih bolesnika čiji se serumski kreatinin normalizovao [138,148].

Nekoliko istraživanja navodi da progresivno oštećenje nakon akutne bubrežne slabosti traje i dalje što dovodi do smanjenja kapilarne gustoće peritubularnih kapilara. Taj proces bio bio povezan sa razvojem hronične bubrežne bolesti s kasnijim porastom serumskog kreatinina [144,149].

Apsolutna incidencija akutne bubrežne bolesti u poslednjih 20 godina se povećava dok smrtnost ostaje relativno nepromenjena. Brojna istraživanja su pokazala da incidencija akutne bubrežne bolesti raste kod hospitalizovanih bolesnika što se može objasniti sve većim brojem starijih osoba, hroničnim bolestima (šećerna bolest, arterijska hipertenzija), kao i složenim kardiohirurškim zahvatima. Procenjuje se da akutna bubrežna bolest nastaje kod 15% hospitalizovanih bolesnika i do 60% bolesnika u jedinici intenzivne nege. Sve je značajniji učinak akutne bubrežne slabosti kod pojedinačnih bolesnika, kao i opterećenje čitavog društva uključujući i nastanak hronične bubrežne bolesti i uremije. Lečenje bolesnika sa akutnom bubrežnom bolešću je često udruženo i sa popuštanjem drugih organa te je njihovo lečenje veoma skupo.

6. ZAKLJUČAK

Akutna bubrežna slabost se relativno često sreće u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a bolesnici sa nekim oblikom bubrežne slabosti postaju zastupljeniji u strukturi bolesnika koji se upućuju na kardiohiruršku operaciju.

Pojava kontrastom indukovane nefropatije kod bolesnika koji su koronarografisani i upućeni na kardiohirurgiju tokom iste hospitalizacije, snažno je povezana sa nepovoljnijim ishodom operativnog lečenja. Bolesnici koji su prethodno razvili kontrastom indukovanu nefropatiju imaju značajno veći mortalitet, učestaliju pojavu postoperativnih komplikacija uključujući i teških komplikacija kao i produžen boravak u bolnici.

U ovom doktoratu definisali smo nezavisne prediktore povezane sa mortalitetom i pojavom postoperativnih komplikacija. Na određene prediktore nije moguće uticati budući da su nepromenljivi (pol, godine starosti i sl.), ali na neke od njih možemo uticati određenim preventivnim strategijama i odabirom adekvatne hirurške strategije (optimizacija jačine glomerularne filtracije, skraćenje trajanja vantelesnog krvotoka, odlaganje ako je moguće hitnih hirurških operacija).

Bolesnici koji su prethodno razvili kontrastom indukovanu nefropatiju spadaju u kategoriju najvulnerabilnijih bolesnika budući da je mortalitet kod ove grupe bolesnika višestruko veći u odnosu na bolesnike bez nefropatije. Iz ovog razloga neophodan je integrativan pristup njihovom lečenju i prevenciji bubrežnog oštećenja. Mere prevencije se zasnivaju na preduzimanju postupaka da se smanje ili uklone činioci rizika, planiranjem manje invazivnih hirurških zahvata, potom sprečavanje ili rano uklanjanje postoperativnih metaboličkih poremećaja te prepoznavanje indikacije za pravovremeni početak dijalize.

Bubreg čija je funkcija jednom bila kompromitovana delovanjem štetne nokse, kontrastnog sredstva, i koji je razvio nefropatiju će vrlo verovatno razviti novo oštećenje kada se izloži delovanju nove nefrotoksične nokse – kardiohirurškoj operaciji uz upotrebu vantelesnog krvotoka.

Nadamo se da će dalja istraživanja dovesti do bitnog smanjenja postoperativnog bubrežnog oštećenja i mortaliteta ove kompleksne kategorije kardiohirurških bolesnika.

7. LITERATURA

- 1) Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res.* 2016;7:21-32.
- 2) Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:337-47.
- 3) Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29:299-307.
- 4) Billings FT, Pretorius M, Schildcrout JS, Mercaldo ND, Byrne JG, Ikizler TA, et al. Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1221-8.
- 5) Kiers HD, van den Boogaard M, Schoenmakers MC, van der Hoeven JG, van Swieten HA, Heemskerk S, et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:345-51.
- 6) Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:64-9.
- 7) Silver SA, Shah PM, Chertow GM, Harel S, Wald R, Harel Z. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: syst.review. *BMJ.* 2015; 351:h4395.
- 8) Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, et al. Effectiveness of Prevent.Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:406-16.
- 9) Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes: Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:584-91.
- 10) Gallagher SM, Jones DA, Kapur A, Wragg A, Harwood SM, Mathur R, et al. Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int.* 2015;87:473-81.

- 11) Abe M, Morimoto T, Akao M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, et al. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;114:362-8.
- 12) Bainey KR, Rahim S, Etherington K, Rokoss ML, Natarajan MK, Velianou JL, et al. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J.* 2015;170:110-6.
- 13) Lopez-Delgado EF, Torrado H, Rodríguez-Castro D, Carrio ML, Farrero E, Javierre C, et al. Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Crit Care.* 2013;17:r293.
- 14) Moos SI, de Weijert RS, Nagan G, Stoker J, Bipat S. Cost of screening strategies for kidney disease before intraven. contrast admin. *Neth J Med.* 2014;72:271-80.
- 15) Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation.* 2012;125:3099-107.
- 16) Englberger L, Suri RM, Connolly HM, Li Z, Abel MD, Greason KL, et al. Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:993-9.
- 17) Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Sharma S, Briasouli AA, Afonso L. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase enzyme inhibitors for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of prospective randomized controlled studies. *Am J Ther.* 2015;22:e158-66.
- 18) Leite TT, Macedo E, Pereira SM, Bandeira SR, Pontes PH, Garcia AS, et al. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system. *Crit Care.* 2013;17:r62.
- 19) Zarbock A, Schmidt C, van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a random. clinical trial. *Jama.* 2015;313:2133-41.

- 20) Rydén L, Ahnve S, Bell M, Hammar N, Ivert T, Sartipy U, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of myocardial infarction and death. *Int J Cardiol.* 2014;172:190-5.
- 21) Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Older Adults With Critical Illness: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:860-9.
- 22) Jacob KA, Leaf DE, Dieleman JM, van Dijk D, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone and severe AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2947-51.
- 23) Rydén L, Ahnve S, Bell M, Hammar N, Ivert T, Sartipy U, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of myocardial infarction and death. *Int J Cardiol.* 2014;172:190-5.
- 24) Bianchi F, Sala E, Donadei C, Capelli I, La Manna G. Potential advantages of acute kidney injury management by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014;6:644-50.
- 25) Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Nardin M, Marino P, De Luca G. The role of statins in the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of 8 randomized trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38:493-502.
- 26) Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, Altun A, Sivri N, Yetkin E, et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;113:1487-93.
- 27) Kheterpal S, Shanks AM, Campbell DA, Heung M, Englesbe M, Tremper KK, et al. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General Surgery. *Anesthesiology.* 2009;110(3):505-15.
- 28) Jiang L, Jiang S, Zhang M. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Chinese J Emerg Med.* 2016;25(7):862-3.
- 29) Mitter N, Shah A, Yuh D, Dodd-O J, Thompson RE, Cameron D, et al. Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for women and men. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:1367-73.
- 30) Fuaino G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int.* 2001;59:1052-1058.
- 31) Piccinni P, Goldstein SL, Chawla LS, Alessandri E, Anello CB, Bohannon W, et al. Utilization of Small Changes in Serum Creatinine with Clinical Risk

- Factors to Assess the Risk of AKI in Critically Ill Adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;(13):663-72.
- 32) Mc Donald RJ, Mc Donald RS, Carter RE, et al. Intravenous contrast materials exposure is not an independ. risk factor for dialysis or mortality. Radiology. 2014;273:714-725.
- 33) Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guide for kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2:1-138.
- 34) Mc Donald JS, Mc Donald RJ, Carter RE, et al. Risk of interv. contrast material study stratified by baseline-estimated glomer. filtration rate: Radiology. 2014; 271:65-73.
- 35) Sinert R, Brandler E, Subramamam RA, et al. Does the current definition of contrast induced acute kidney injury reflect a true clinical entity? Acad. Emery. Med. 2012;19:1261-1267.
- 36) Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int. Suppl. 2006;100:S11-S15.
- 37) Uvelin A. Prediktivni faktori nastanka akutne renalne insuficijencije na odeljenju intenzivnog lečenja (disertacija) Medicinski fakultet: Univerzitet u Novom Sadu; 2014.
- 38) Waikar SS, McMation GM, Zeng X, Brunelli SM, Bates DW. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions Of AKI in Hospitalized Individuals. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;9(1):12-20.
- 39) Chawla LS, Ander RL, Amodeo S, Kinnel PL, Palant CE: The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. Kidney Int 2011; 79:1361-69.
- 40) Ricci Z, Cruz D, Rouco C: The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney Int. 2008;73:538-46
- 41) Ng Sy, Sanagon M, Wolfe R, Cochrane A, Smith JA, Reid CM. Prediction of acute kidney injury within 30 days of cardiac surgery, J Thorac Cardiovasc. Surg, 2014; 147(6):1875-83.
- 42) Hur M, Koo CH, Lee HC, Park SK, Kim M, Kim WH, et al. Preoperative aspirin use and acute kidney injury after cardiac surgery: A propensity score, method observational study. Plos One. 2017;12(5):1-14.

- 43) McDonald, J. S. et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium admin a systematic review and meta-analysis Radiol. 2013; 267,19-128.
- 44) Wilhelm-Leen, E., Montez-Rath, M. E. & Chertow, G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2017;28,653-659.
- 45) Levey, A. S. et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann. Intern. Med. 2006;145,247-254.
- 46) McCullough, P. A., Wolyn, R., Rocher, L. L., Levin, R. N. & O'Neill, W. W. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am. J. Med. 1997;103,368-375.
- 47) Andreis, A. et al. Contrast-induced kidney injury: how does it affect long-term cardiac mortality? J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown) 2017;18,908-915.
- 48) European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents, Version 10.0, www.esur.org; Accessed November 21,2018.
- 49) Briguori, C. et al. Persistent serum creatinine increase following contrast-induced acute kidney injury. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2018;91,1185-1191.
- 50) Maioli, M. et al. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, prognosis. Circul.2012;125,3099-3107.
- 51) Brown, J. R. et al. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2008;72,347-354.
- 52) Pocock, S. J. et al. Regression to the Mean in SYMPPLICITY HTN-3: Implications for Design and Reporting of Future Trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2016;68,2016-2025.
- 53) O'Neal JB, Shaw AD, Billings F. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Critical Care*. 2016;20:187.
- 54) Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs*. 2008; 31:166-178.
- 55) Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *Jama*. 2007;297:1801-1809.

- 56) Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119:495-502.
- 57) Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009; 119:2444-2453.
- 58) Englberger L, Suri RM, Li Z, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care*. 2011;15:R16.
- 59) Corredor C, Thomson R, Al-Subaie N. Long-term consequences of acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:69-75.
- 60) Cao L, Young N, Liu H, et al. Preoperative aspirin use and outcomes in cardiac surgery patients. *Ann Surg*. 2012;255:399-404.
- 61) Yao L, Young N, Liu H, et al. Evidence for preoperative aspirin improving major outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Ann Surg*. 2015;261:207-212
- 62) McIlroy D, Murphy D, Kasza J, Bhatia D, Wutzlhofer L, Marasco S. Effects of restricting perioperative use of intravenous chloride on kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: the LICRA pragmatic controlled clinical trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:795-806.
- 63) Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:408-416.
- 64) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315:2190-2199.
- 65) Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:697-711.
- 66) Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and acute kidney injury network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1370-1376.
- 67) Tepel M, Aspelin P, Lameire N: Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113:1799-806.

- 68) Faggioni M, Mehran R: Preventing contrast-induced renal failure: a guide. *Interv Cardiol*. 2016;1:98-104.
- 69) Farrington K, Covic A, Aucella F, et al.: Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/ 1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1-66.
- 70) Evola S, Lunetta M, Macaione F, et al.: Risk factors for contrast induced nephropathy: a study among Italian patients. *Indian Heart J*. 2012;64:484-491.
- 71) Karajala V, Mansour W, Kellum JA: Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75:251-7.
- 72) Solomon R: Improving intravenous fluid therapy for prevention of contrast-induced nephropathy. How to give more without causing heart failure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:97-9.
- 73) Toso A, Maioli M, Leoncini M, et al.: Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:288-92.
- 74) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
- 75) Gjeilo KH, Klepstad P, Wahba A, et al. Chronic pain after cardiac surgery: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:70-8
- 76) Jarvinen O, Julkunen J, Saarinen T, et al. Perioperative myocardial infarction has negative impact on health-related quality of life following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac* 2004;26:621-7
- 77) Gardner G, Elliott D, Gill J, et al. Patient experiences following cardiothoracic surgery: an interview study. *Eur J Cardiovasc Nur* 2005;4:242-50
- 78) Imren Y, Tasoglu I, Oktar GL, et al. The importance of transesophageal echocardiography in diagnosis of pericardial tamponade after cardiac surgery. *J Card Surg* 2008;23:450.
- 79) Ribeiro AL, Gagliardi SP, Nogueira JL, et al. Mortality related to cardiac surgery in Brazil, 2000-2003. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:907.
- 80) Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009;119:3053.

- 81) Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119:495.
- 82) Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:1270.
- 83) Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006;113:1
- 84) Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* 2006;113:1056.
- 85) Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circul.* 2007;116: 471.
- 86) Van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, et al. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population. *Circulation* 2009;120:118.
- 87) Oprea AD, Del Rio JM, Cooter M, et al. Pre- and postoperative anemia, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery: a retrospective observational study. *Can J Anaesth* 2018;65:46.
- 88) Wouters SCW, Noyez L, Verheugt FWA, Brouwer R. Preoperative prediction of early mortality and morbidity in coronary bypass surgery *Cardio.Surg.* 2002;10: 500-505.
- 89) Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Higgins RS, Isom OW, Smith CR, Jones RH. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:661-668.
- 90) Gao D, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Schooley L, MacKenzie T, Shroyer AL. Time-varying risk factors for long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:793-799.
- 91) MacKenzie TA, Malenka DJ, Olmstead EM, Piper WD, Langner C, Ross CS, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Prediction of survival after coronary revascularization: Modeling short-term, mid-term, and long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:463-472.

- 92) Hansen MK, Gammelager H, Jacobsen CJ, et al. Acute Kidney Injury and Long-term Risk of Cardiovascular Events After Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:617-25.
- 93) Karkhanis R, Tam DY, Fremes SE. Management of patients with end-stage renal disease: coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:546-50.
- 94) Ohno K, Kuno A, Murase H, et al. Diabetes increases the susceptibility to acute kidney injury after myocardial infarction through augmented activation of renal Toll-like receptors in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 313:H1130-42.
- 95) Heringlake M, Wernerus M, Grunefeld J, et al. The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Crit Care* 2007;11:R51
- 96) Singer M., Deutschman C.S., Seymour C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) *JAMA*. 2016;315:801-810.
- 97) Fowler V.G., O'Brien S.M., Muhlbaier L.H., Corey G.R., Ferguson T.B., Peterson E.D. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation*. 2005;112 I-358-I-365.
- 98) Winters B.D., Eberlein M., Leung J., Needham D.M., Pronovost P.J., Sevransky J.E. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38:1276-1283.
- 99) Kuvin JT, Harati NA, Pandian NG, et al. Postoperative cardiac tamponade in the modern surgical era. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1148.
- 100) McCullough, P.A., Adam, A., Becker, C.R. . Epidemiology and prognostic implicat of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(Suppl):5K-13.
- 101) Stacul, F., Adam, A., Becker, C.R. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(Suppl):59K-77K.
- 102) Doddakula, K., Al-Sarraf, N., Gately, K., Hughes, A., Tolan, M., Young, V., McGovern, E. Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:314-8.
- 103) Bovie, J.M., Moualla, S., Arrigain, S., Worley, S., Bakri, M.H., Starling, R.D., Heyka, R., Thakar, C.V. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:787-96.

- 104) Wigfield, C.H., Lindsey, J.D., Munoz, A., Chopra, P.S., Edwards, N.M., Love, R.B. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI \geq 40. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;9:434-40.
- 105) Yamada, K., Miwa, T., Liu, J., Nangaku, M., Song, W.C. Critical protection from renal ischemia reperfusion injury by CD55 and CD59. *J Immunol* 2004;172:3869-75.
- 106) Scolari, F., Tardanico, R., Zani, R., Pola, A., Viola, B.F., Movilli, E., Maiorca, R. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1089-109.
- 107) McFarlane, S.L., Winer, N., Soowers, J.R. Role of natriuretic peptide in cardiorenal protection. *Arch Intern Med* 2003;163:2696-704.
- 108) Chello, M., Mastroberto, P., Patti, G. Simvastatin attenuates leucocyte-endothelial interactions after coronary revascularisation with cardiopulmonary bypass. *Heart* 2003; 89:538-43.
- 109) Pai, K.R., Ramnarine, I.R., Grayson, A.D., Mediratta, N.K. The effect of chronic steroid therapy on outcomes following cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:138-42.
- 110) Dhalla, N.S., Elmoselhi, A.B., Hata, T., Makino, N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000;47:446-56.
- 111) Mangano, D.T., Tudor, I.C., Deitzel, C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
- 112) Gandhi, G.Y., Nuttall, G.A., Abel, M.D., Mullany, C.J., Schaff, H.V., Williams, B.A., Schrader, L.M., Rizza, R.A., McMahon, M.M. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:862-6.
- 113) Ouattara, A., Lecomte, P., Le Manach, Y., Landi, M., Jacqueminet, S., Platonov, I., Bonnet, N., Riou, B., Coriat, P. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005;103:677-8.
- 114) Gandhi, G.Y., Nuttall, G.A., Abel, M.D., Mullany, C.J., Schaff, H.V., O'Brien, P.C., Johnson, M.G., Williams, A.R., Cutshall, S.M., Mundy, L.M., Rizza, R.A., McMahon, M.M. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:307-8.

- 115) Wilson, M.J., Boyd, S.Y., Lisagor, P.G., Rubal, B.J., Cohen, D.J. Ascending aortic atheroma assessed intraoperatively by epiaortic and transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg* 2000;70:25-30.
- 116) Abramov, D., Tamariz, M., Serrick, C.I., Sharp, E., Noel, D., Harwood, S., Christakis, G.T., Goldman, B.S. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass pat. *Can J Cardiol* 2003;19:237-43.
- 117) Fischer, U.M., Weissenberger, W.K., Warters, R.D., Geissler, H.J., Allen, S.J., Mehlhorn, U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 2002;17:401-6.
- 118) Fehrenbacher, J., Siderys, H., Shahriari, A. Preservation of renal function utilizing hypothermic circulatory arrest in the treatment of distal thoracoabdominal aneurysms (types III and IV). *Ann Vasc Surg* 2007;21:204-7.
- 119) Kalpokas, M.V., Nixon, I.K., Kluger, R., Beilby, D.S., Silbert, B.S. Carbon dioxide field flooding versus mechanical de-airing during open-heart surgery: a prospective randomized controlled trial. *Perfusion* 2003;18:291-4.
- 120) Ranucci, M., Romitti, F, Isgrò, G., Cotza, M., Brozzi, S., Boncilli, A., Ditta, A. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2213-20.
- 121) Boehmer, J.P., Popjes, E. Cardiac failure: mechanical support strategies. *Crit Care Med* 2006;34(9 Suppl):S268-77.
- 122) Whitlock, R., Crowther, M.A., Ng, H.J. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment - an evidence-based review. *Crit Care Clin* 2005;21:589-610.
- 123) Amar, D., Zhang, H., Park, B., Heerdt, P.M., Fleisher, M., Thaler, H.T. Inflammation and outcome after general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:431-4.
- 124) Magovern, J.A., Singh, D., Teekell-Taylor, L., Scalise, D., McGregor, W. Preoperative clinical factors are important determinants of the inflammatory state before and after heart surgery. *ASAIO J* 2007;53:316-9.
- 125) Ucar, H.I., Tok, M., Atalar, E., Dogan, O.F., Oc, M., Farsak, B., Guvener, M., Yilmaz, M., Dogan, R., Demircin, M., Pasaoglu, I. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surg. *Heart Surg Forum* 2007;10:E131-5.

- 126) Hamano, K., Kawamura, T., Gohra, H., Katoh, T., Fujimura, Y., Zempo, N., Miyamoto, M., Tsuboi, H., Tanimoto, Y., Esato, K. Stress caused by minimally invasive cardiac surgery versus conventional cardiac surgery: incidence of systemic inflammatory response syndrome. *World J Surg* 2001;25:117-21.
- 127) Fayaz, K.M., Pugh, S., Balachandran, S., Sudheer, P.S., Hall, J.E. Histamine release during adult cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2005;60:1179-84.
- 128) Menasche, P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S2260-5.
- 129) Rinder, C.S., Fontes, M., Mathew, J.P., Rinder, H.M., Smith, B.R. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Neutrophil CD11b upregulation during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative renal injury. *Ann Thorac Surg* 2003;75:899-905.
- 130) Tang, A.T., Alexiou, C., Hsu, J., Sheppard, S.V., Haw, M.P., Ohri, S.K. Leukodepletion reduces renal injury in coronary revascularization: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2002;74:372-7.
- 131) Bove, T., Calabro, M.G., Landoni, G., Aletti, G., Marino, G., Crescenzi, G., Rosica, C., Zangrillo, A. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:442-5.
- 132) Basran, S., Frumento, R.J., Cohen, A., Lee, S., Du, Y., Nishanian, E., Kaplan, H.S., Stafford-Smith, M., Bennett-Guerrero, E. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after re-operative cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;103:15-20.
- 133) Amand, T., Pincemail, J., Blaffart, F., Larbuisson, R., Limet, R., Defraigne, J.O. Levels of inflammatory markers in the blood processed by autotransfusion devices during cardiac surgery associated with cardio. bypass circuit. *Perfusion* 2002;17: 117-123.
- 134) Zhu, J., Yin, R., Shao, H., Dong, G., Luo, L., Jing, H. N-acetylcysteine to ameliorate acute renal injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:696-703.
- 135) Burns, K.E., Chu, M.W., Novick, R.J. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:342-350.

- 136) Martinez, E.A., Bass, E.B., Zimetbaum, P. American College of Chest Physicians. Pharmacologic control of rhythm: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128(Suppl):S48-55.
- 137) Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:716-26.
- 138) Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1657-1665.
- 139) Ronco C, Piccinni P, Kellum J. Rationale of extracorporeal removal of endotoxin in sepsis: theory, timing and technique. *Contrib Nephrol* 2010;167:25-34.
- 140) Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney func. in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-427.
- 141) Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008;31:166-178.
- 142) Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypassassociated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2024-2033.
- 143) Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypassassociated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2024-2033.
- 144) Thakar CV, Arrigain S, Worley S et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162-168.
- 145) Brochard L, Abroug F, Brenner M et al. ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128-1155.
- 146) Kellum JA, Levin N, Bouman C et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-514.
- 147) Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of random. trials. *Crit Care* 2010;14: R191.

- 148) Thakar CV, Arrigain S, Worley S et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2005;16:162-168.
- 149) Bennet M, Dent CL, Ma Q et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. CJASN 2008;3:665-673.